

**DIE OPERATIVE BEHANDLUNG
DES ENDOMETRIUMKARZINOMS:
KLINISCHE UND HISTOLOGISCHE BEFUNDE
UND IHR EINFLUSS AUF DIE PROGNOSE**

Klaus-Peter Scheer

1981

AUS DER I.FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor:Professor Dr. J. Zander

DIE OPERATIVE BEHANDLUNG DES ENDOMETRIUMKARZINOMS :
KLINISCHE UND HISTOLOGISCHE BEFUNDE UND IHR EINFLUSS
AUF DIE PROGNOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt
von
Klaus-Peter Scheer
aus
Söcking

München
1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. J. Baltzer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.1.1981



- 1.0 Einleitung
- 1.1 Zunahme der Häufigkeit des Endometriumkarzinoms
- 1.2 Zunehmende Behandlungserfolge
- 1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

- 2.0 Patientengut und Methode
- 2.1 Patientengut

- 2.2.0 Behandlung der Patientinnen
- 2.2.1 Diagnostische Kürettage
- 2.2.2 Staging
- 2.2.3 Vorbestrahlung
- 2.2.4 Operation
- 2.2.5 Nachbestrahlung

- 2.3.0 Das Operationspräparat - Aufarbeitung und Befunderhebung
- 2.3.1 Makroskopisch
- 2.3.2 Mikroskopisch

- 2.4.0 Erfassung der Daten
- 2.4.1 Merkmalskatalog
- 2.4.2 Verfahren der Verlaufsbeobachtung

- 2.5.0 Statistische Bearbeitung
- 2.5.1 Apparative Voraussetzungen
- 2.5.2 Ablochen - Datenbeschreibungskataloge
- 2.5.3 Generierung der Datenbank - Testung - Fehlerkorrektur
- 2.5.4 Auswertung mit SAVOD-Q
- 2.5.5 Definitionen

- 3.0 Ergebnisse
- 3.1.0 Anamnese und klinischer Befund

- 3.1.1.0 Allgemeine Daten
- 3.1.1.1 Alter
- 3.1.1.2 Gewicht
- 3.1.1.3 Vor- und Begleiterkrankungen

- 3.1.2.0 Gynäkologische Daten
- 3.1.2.1 Menarche
- 3.1.2.2 Menopause
- 3.1.2.3 Dauer der Geschlechtsreife

- 3.1.2.4 Hormonbehandlung
- 3.1.2.5 Aborte
- 3.1.2.6 Geburten
- 3.1.2.7 Tastbefunde
- 3.1.2.8 Sondenlänge
- 3.1.2.9 Klinisches Stadium
- 3.2.0 Behandlung
- 3.2.1 Kürettage
- 3.2.2 Vorbestrahlung
- 3.2.3 Operation
- 3.2.4 Nachbestrahlung
- 3.2.5 Kombinationen der Strahlentherapie
- 3.3.0 Operationspräparat
- 3.3.1.0 Allgemeine Befunde
- 3.3.1.1 Abmessungen
- 3.3.1.2 Myometrium
- 3.3.1.3 Endometrium
- 3.3.1.4 Entzündung im Tumorbett
- 3.3.1.5 Adnexbefunde
- 3.3.2.0 Karzinom
- 3.3.2.1 Grading
- 3.3.2.2 Wachstum
- 3.3.2.3 Infiltrationstiefe und abgeleitete Faktoren
- 3.3.2.4 Ausdehnung des Resttumors
- 3.3.2.5 Strahlenveränderungen
- 3.3.2.6 Einbruch in Lymphgefäße
- 3.4.0 Verlauf
- 3.4.1 Rezidive
- 3.4.2 Fernmetastasen
- 3.4.3 Todesfälle
- 3.4.4 Aus der Beobachtung verloren
- 3.5.0 Prognostische Faktoren

- 3.5.1.0 Beobachtete Merkmale ohne Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebenszeit
- 3.5.1.1 Aus Anamnese und klinischem Befund
- 3.5.1.2 Aus dem Bereich der Behandlung
- 3.5.1.3 Befunde am Operationspräparat
- 3.5.2.0 Merkmale mit signifikantem Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebenszeit
- 3.5.2.1 Aus der Anamnese
- 3.5.2.2 Aus dem Bereich der Behandlung
- 3.5.2.3 Befunde am Operationspräparat
- 3.5.2.4 Aus der Verlaufsbeobachtung
- 3.6 Sterbetafeln nach Cutler-Ederer - kum. Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von prognostisch relevanten Parametern
- 4.0 Diskussion - Vergleich mit der Literatur
- 4.1.0 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur
- 4.1.1 Die klinischen Daten
- 4.1.2 Befunde am Operationspräparat
- 4.1.3 Verlauf
- 4.1.4 Prognose
- 4.2.0 Abhängigkeiten prognostischer Faktoren
- 4.2.1 Tumordifferenzierung
- 4.2.2 Strahlentherapie
- 4.2.3 Infiltrationstiefe und aus ihr abgeleitete Faktoren
- 4.2.4 Uterusgröße
- 4.2.5 Stadieneinteilung - Befall der Zervix
- 4.2.6 Wirkungsketten
- 5.0 Zusammenfassung
- 6.0 Literaturverzeichnis

1.0 EINLEITUNG

1.1 Zunahme der Häufigkeit des Endometriumkarzinoms

Im Schrifttum wird über eine Zunahme des Endometriumkarzinoms berichtet:

Wurde die Relation zum Karzinom der Zervix bei Hinselmann 1930 noch mit 1:15 angegeben, so steigt sie in neueren Arbeiten bis zu einem Wert von 1:1 an (Gore und Hertig, 1962; Übersicht bei Husslein⁽⁴⁴⁾). Ein Trend, der sich auch in den sich gegenläufig entwickelnden Inzidenzraten widerspiegelt (Abb. 1a und 1b). Gusberg spricht 1976 davon, daß das Endometriumkarzinom im Begriff sei, zum vorherrschenden Uteruskrebs der hochindustrialisierten Welt zu werden⁽³⁹⁾.

1.2 Zunehmende Behandlungserfolge

Nicht nur die Inzidenz des Endometriumkarzinoms wird als steigend beschrieben. Auch die Behandlung wird erfolgreicher. So gibt Koch 1954⁽⁵³⁾ in einer großen Sammelstatistik eine durchschnittliche Heilungsziffer von 45,2% nach fünf Jahren an und bezeichnet Werte zwischen 50,3% und 61,7% als Spitzen-ergebnisse.

Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientenkollektive, im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen, sowie in der Methodik der Auswertung behindern die Vergleichbarkeit dieser Untersuchung mit neueren Arbeiten.

Trotzdem erscheint es nicht ungerechtfertigt, festzustellen, daß die heutigen "Normalergebnisse" besser als die damaligen "Spitzenergebnisse" sind.

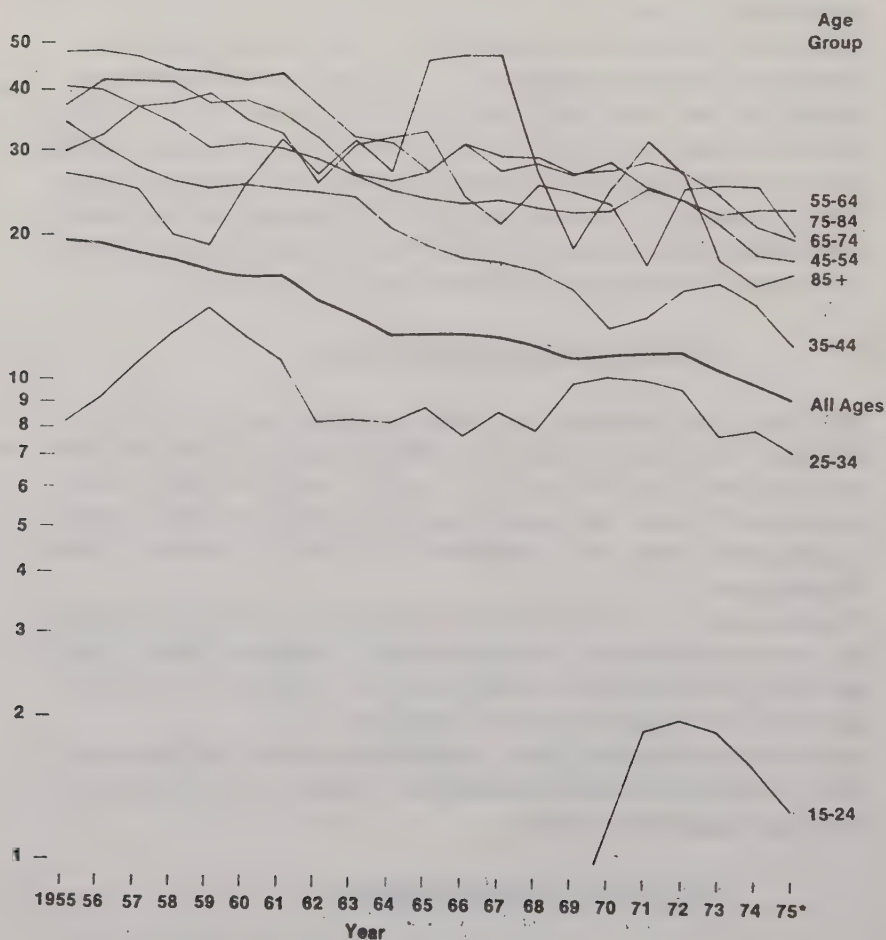
1.3 Ziel der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an Hand der operativ behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom der

I. Universitätsfrauenklinik München

1.) die klinischen Befunde beim Endometriumkarzinom zu beschreiben

Incidence of Invasive Cancer of the Uterine Cervix, Females, Age 15 and Older, by 10-Year Age Groups, Using 3-Year Moving Averages, Connecticut (USA), 1955-1975



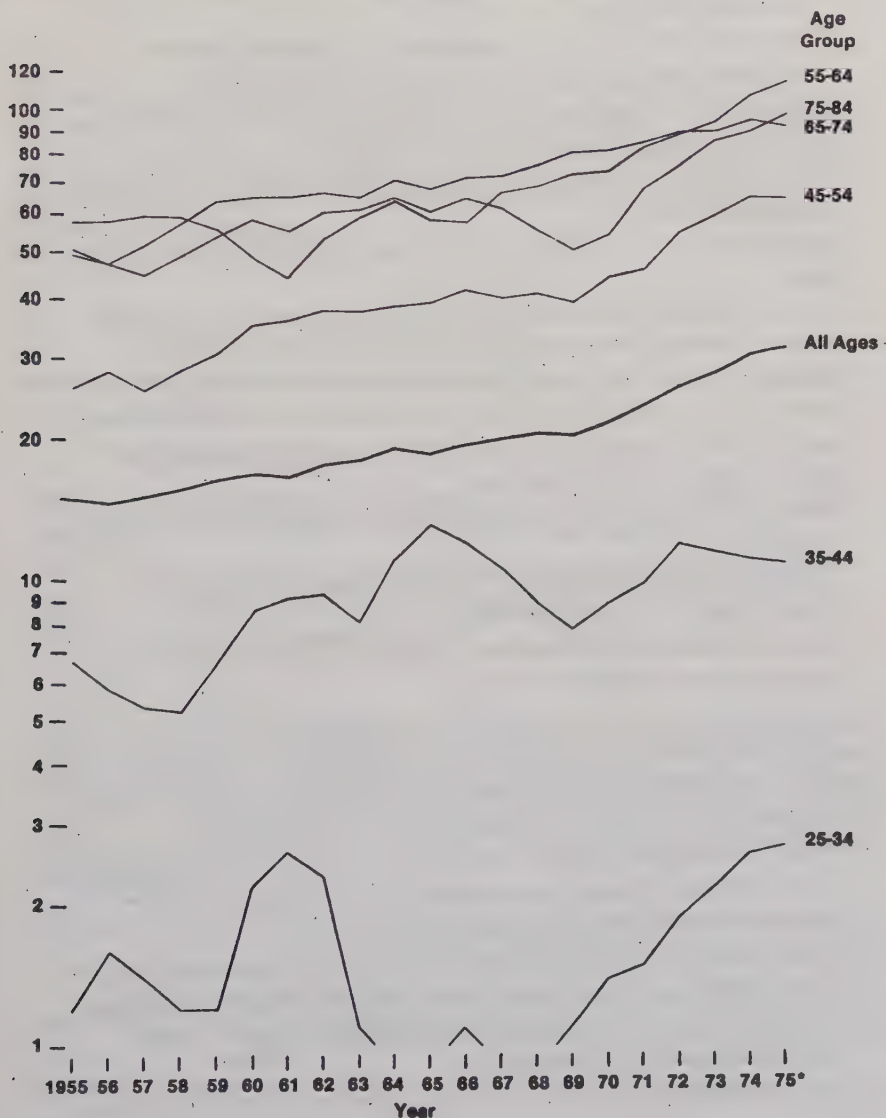
A strong trend toward decreasing incidence of invasive cancer of the uterine cervix in Connecticut women over age 35 is apparent.

* Data for 1975 are provisional.

Prepared by the Population Information Program, The George Washington University Medical Center, for the Office of Population, U.S. Agency for International Development, using data from the Connecticut Tumor Registry, Hartford, Connecticut (USA).

**Incidence of Cancer of the Uterine Corpus, Females,
Age 25-84, by 10-Year Age Groups, Using 3-Year Moving Averages,
Connecticut (USA), 1955-1975**

- 8 -



A trend toward some increase in the incidence of cancer of the uterine corpus is evident in Connecticut.

*Data for 1975 are provisional.

Prepared by the Population Information Program, The George Washington University Medical Center, for the Office of Population, U.S. Agency for International Development, using data from the Connecticut Tumor Registry, Merford, Connecticut (USA).

- 2.) die histologischen Befunde am Operationspräparat darzustellen und
- 3.) deren Einfluß auf die verbesserte Prognose dieser so bedeutsam gewordenen Erkrankung zu erörtern.

Dabei soll zu folgenden Fragen Stellung bezogen werden:

- Welche Heilungsergebnisse werden erzielt?
- Welche anamnestischen und klinischen Befunde sind für die Prognose wichtig?
- Verbessert eine präoperative Strahlenbehandlung die Prognose?
- Wovon ist das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen abhängig und wie beeinflußt es die Prognose?
- Welche allgemeinen, d.h. nicht den Tumor betreffenden Befunde am Operationspräparat sind prognostisch bedeutsam?
- Welche Beziehungen bestehen zwischen quantitativen und qualitativen Tumormerkmalen?
- Kommt morphologischen Tumormerkmalen prognostische Bedeutung zu?
- Welche prognostische Rolle spielen Tumorausdehnung und Tumoreinbruch in Lymphgefäße?
- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen den für die Prognose wichtigen Faktoren?

Voraussetzung für eine zuverlässige Beantwortung dieser Fragen ist, daß das zugrundeliegende Datenmaterial an einer ausreichenden Zahl von gleich behandelten Patientinnen in einheitlicher Weise erhoben werden kann. Das bedeutet

- 1.) die Patientinnen müssen für den Verlauf der Untersuchung nach einheitlichen diagnostischen und therapeutischen Verfahren behandelt werden
- 2.) die Operationspräparate müssen einheitlich aufgearbeitet und nach festen Kriterien histologisch beurteilt werden
- 3.) die Nachsorge der Patientinnen muß über einen langen Zeitraum gewährleistet sein.

Diese Bedingungen sind bei der vorliegenden Arbeit erfüllt.

2.0 PATIENTENGUT UND METHODE.

2.1 Patientengut

In die Untersuchung gehen die Daten der 216 primär in der I. Universitätsfrauenklinik München behandelten Patientinnen ein, bei denen zwischen dem 1. Januar 1970 und dem 31. Dezember 1977 die Diagnose "Endometriumkarzinom" zur operativen Behandlung führte.

2.2 Behandlung der Patientinnen

Jede dieser Patientinnen unterlag dem nachfolgenden einheitlichen Vorgehen:

2.2.1 Diagnostische Kürettage

Nach klinischer Untersuchung wurde als Methode der Wahl eine fraktionierte Kürettage von Cervix und Corpus uteri durchgeführt. Die gewonnenen Gewebebröckel wurden nach Fraktionen getrennt in Gefäße mit Fixierlösung gegeben und der histologischen Diagnostik zugeführt.

2.2.2 Staging

Je nachdem, ob sich zusätzlich zum Befall des Corpus uteri eine Ausdehnung des Karzinoms auf die Cervix nachweisen ließ, wurde in Zusammenschau mit dem klinischen Befund eine Einteilung in die 1976 von der FIGO ⁽⁵⁶⁾ angegebenen Stadien vorgenommen:

- Stadium I : Das Karzinom ist auf das Corpus uteri beschränkt
 - Ia : Die Sondenlänge des Uterus beträgt weniger als 8 cm
 - Ib : Die Sondenlänge des Uterus beträgt mehr als 8 cm
- Stadium II : Das Karzinom hat das Corpus uteri und die Cervix uteri befallen, ist jedoch auf den Uterus beschränkt

2.2.3 Vorbestrahlung

In der Regel wurden die Patientinnen, wie in einer Fülle von Arbeiten empfohlen (1,8,33,35,73,78,82,84,85,88,91,94),

einer präoperativen Bestrahlung unterzogen, die als intracavitäre Radiumeinlage mit einer Dosis von meist etwa 3000 mgeh durchgeführt wurde. Als Radiumträger kamen, allein oder kombiniert, Eier, Stift, Kartusche, Schale und Platte zur Anwendung.

2.2.4 Operation

An diese Vorbestrahlung schloß sich nach etwa 2 Wochen bei Patientinnen des klinischen Stadium I als operativer Eingriff die einfache Hysterektomie unter Mitnahme beider Adnexe an. Zu diesem Zeitpunkt sind die durch Kürettage und Vorbestrahlung bedingten entzündlichen Reaktionen zurückgegangen und die Fibrosierung hat noch kein für die Operation hinderliches Ausmaß angenommen.

Im Stadium II wurde nach Möglichkeit die erweiterte abdominale Uterusexstirpation mit obligatorischer Lymphonodektomie unter Mitnahme beider Adnexe (Mackenrodt - Latzko - Meigs) ^(67,83) vorgenommen.

2.2.5 Nachbestrahlung

Im Sinne einer individuellen Krebstherapie wurde die Nachbestrahlung von den Befunden am Operationspräparat abhängig gemacht.

Blieb das Karzinom auf das Endometrium beschränkt, wurde überwiegend auf eine Nachbestrahlung verzichtet ⁽⁶⁷⁾.

Bei Nachweis einer fortgeschrittenen Myometriuminfiltration erfolgte in der Regel eine percutane Bestrahlung mit dem Gammatron oder dem Betatron mit einer angestrebten Herddosis von 4000 R.

Zusätzlich wurde bei der Mehrzahl dieser Patientinnen eine Radiumeinlage vor dem Scheidenabschluß mit einer Gesamtdosis von 2000 mgeh vorgenommen. Als Radiumträger kamen Rohr bzw. Platte zur Anwendung ^(51,67,76,81).

2.3 Das Operationspräparat - Aufarbeitung und Befunderhebung

2.3.1 Makroskopisch

Das Operationspräparat wurde unmittelbar post operationem nach kurzem Anfixieren längs eröffnet, um die Fixierflüssigkeit nach Stieve ⁽⁷²⁾ möglichst schnell in die Gebärmutterhöhle eindringen zu lassen.

Nach 24 Stunden wurde der Uteruskörper mit beiden Adnexen systematisch in ca. 0,5 cm dicke Gewebsscheiben zerlegt. Dabei wurde zunächst aus der Uterusmitte eine sagittal verlaufende Gewebescheibe zugeschnitten. Dann wurden die fundusnahen Anteile des Corpus uteri und die Adnexe beider Seiten mit sagittal geführten Schnitten zerlegt. Der isthmusnahe Teil des Corpus uteri wurde beidseitig in etwa 5 horizontal, d.h. senkrecht zur Achse des Zervikalkanals orientierte Scheiben lamelliert (Abb. 2a).

Wurde eine Ausbreitung des Krebses auf die Zervix festgestellt, so wurde diese entsprechend der Technik beim Zervixkarzinom zusätzlich zugeschnitten.

Dabei wurde aus der Zervixmitte eine sagittal verlaufende Gewebescheibe gewonnen. Die seitlichen Zervixhälften wurden mit dem anhängenden parametranen Gewebe in horizontale, also senkrecht zum Zervikalkanal stehende Scheiben zugeschnitten (Abb. 2 b).

Dabei wurden mindestens 24 Gewebelöcke pro Operationspräparat gewonnen.

Makroskopisch wurden Befunde wie das Vorliegen eines Myoms, die Ausdehnung des Tumors und sein Wachstumstyp erhoben. Die Abmessungen des Uterus und seine Wanddicke wurden ermittelt und in cm angegeben.

2.3.2 Mikroskopisch

Von jedem der beim Zuschnitt entstandenen Gewebelöcke wurden zwei Großflächenschnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Gelegentlich wurden zusätzliche Spezialfärbungen erforderlich.

Abb.2a Zuschneidetechnik des Operationspräparates
beim Korpuserkarzinom

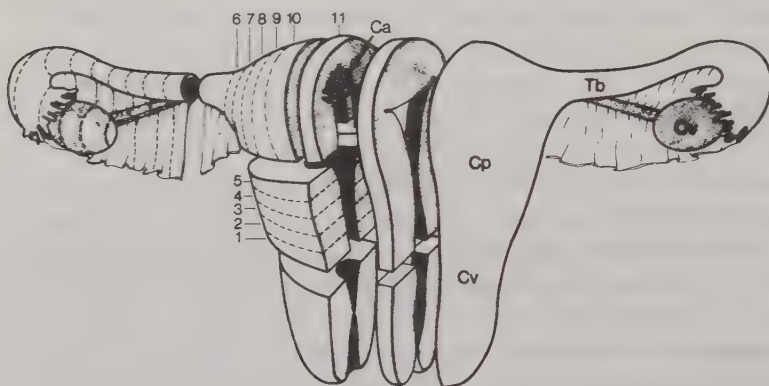
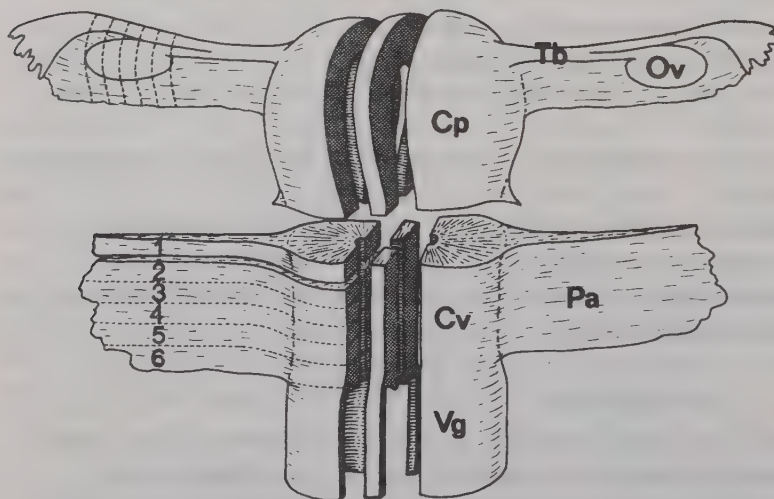


Abb.2b Zuschneidetechnik des Operationspräparates
beim Zervixkarzinom



(Abb. 2a und 2b aus 67)

Diese Technik und die Aufarbeitung mit Großflächenschnitten ermöglichten eine umfangreiche histologische Diagnostik: Der Tumor wurde entsprechend der von der FIGO vorgeschlagenen Einteilung in fünf definierte Klassen eingeordnet (Grading):

- 1) G₁ Hochdifferenziert (papill. Adenoca) (Abb. 3a)
- 2) G₂ Wenig differenziert (drüsig solides Ca) (Abb. 3b)
- 3) G₃ Undifferenziert (solides Ca) (Abb. 3c)
- 4) Adenocarcinoid (Abb. 3d)
- 5) Adenosquameses Karzinom (Abb. 3e)

Die Infiltrationstiefe des Tumors, ein Einbruch in Lymphgefäße, Strahlenveränderungen an Tumor, Endometrium und Myometrium wurden ebenso erfaßt, wie die entzündliche Reaktion im Tumorbett, der Zustand des Restendometriums, eine Adenomyosis und histologische Auffälligkeiten im Bereich der Adnexe.

Bei der Messung der größten Infiltrationstiefe wurden die fortgeschrittensten Tumorausläufer unter dem Mikroskop markiert, die Strecken mittels eines Stechzirkels abgetragen und ausgemessen.

Zur Relativierung der Infiltrationstiefe wurden zwei Quotienten definiert, die sie zum einen mit der Dicke des Myometriums, zum anderen mit der Sondenlänge als Maß der Uteruslänge in Beziehung setzen:

$$\text{Faktor I} = \frac{\text{Infiltrationstiefe (mm)} \cdot 100}{\text{Myometriumdicke (mm)}}$$

$$\text{Faktor II} = \frac{\text{Infiltrationstiefe (mm)} \cdot 100}{\text{Sondenlänge (cm)}}$$

Faktor I entspricht der Infiltrationstiefe in Prozent der Myometriumdicke.

Faktor II wurde mit der Absicht definiert, die Infiltrationstiefe des Tumors in Bezug zu einer klinisch bestimmbar GröÙe - der Sondenlänge - zu setzen. In den Quotienten gehen beide GröÙen mit den bei ihrer Messung geläufigen Maßeinheiten ein, die Infiltrationstiefe in mm, die Sondenlänge in cm. Nur um die formale Analogie zu Faktor I zu wahren, wurde auch bei diesem zweiten Quotienten der Faktor 100 in den Zähler gesetzt.

Wegen der unterschiedlichen Maßeinheiten in Zähler und Nenner gibt Faktor II keine prozentuale Abhängigkeit der Infiltrationstiefe von der Sondenlänge an.

Abb. 3a Hochdifferenziert (papill. Adenoca)

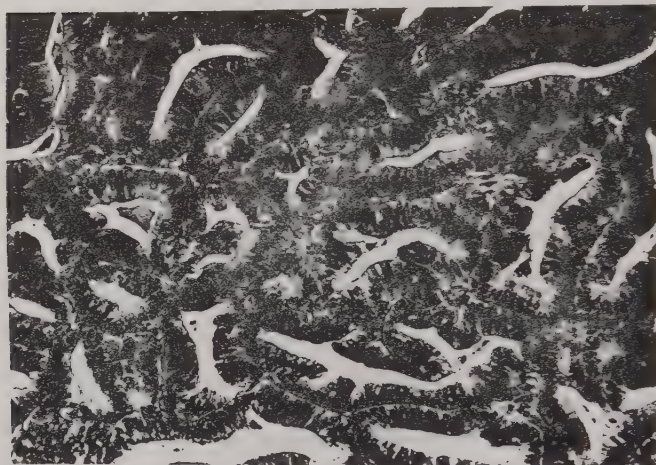


Abb. 3b Wenig differenziert (drüsig solides Ca)

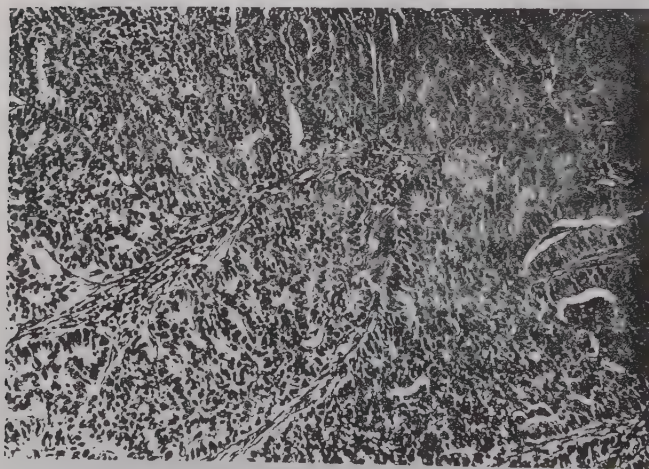


Abb. 3c Undifferenziert (solides Ca)

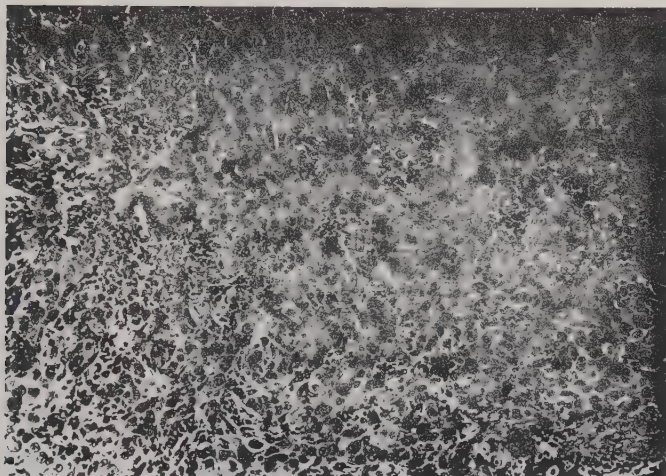


Abb. 3d Adenocarcinoid

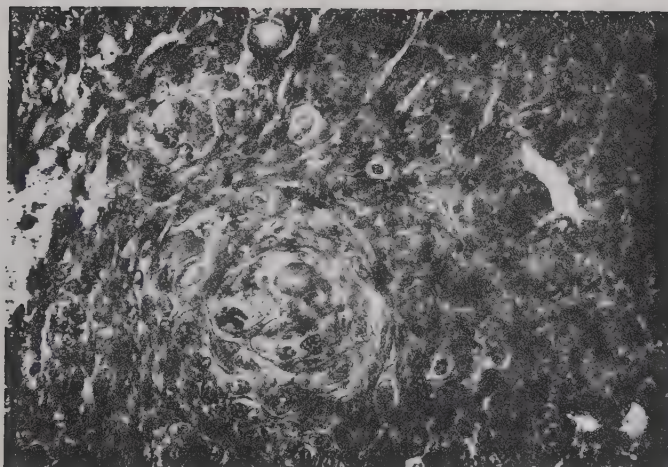
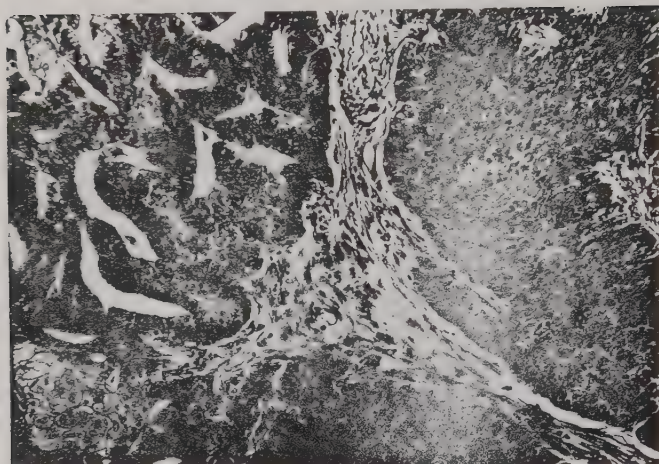


Abb. 3e Adenosquamöses Karzinom



2.4 Erfassung der Daten

2.4.1 Merkmalskatalog

Alle Befunde wurden zusammen mit Daten aus Klinik, Anamnese und Verlauf aus den Krankenjournalen mit Hilfe eines Erhebungsbogens gesammelt. Dabei wurden folgende Merkmale erfaßt:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum

Journal-Nr.

Histologie-Nr. Op.-Präparat

Fall Nr.

Anamnese:

Menarche

Anzahl der Fehlgeburten

Geburtenzahl

Alter Menopause

Hormonmedikation Gestag. nein (o) ja (1)

Hormonmedikation Östrog. nein (o) ja (1)

Bestehende Leiden:

adipöse Bauchdecken nein (o) ja (1)

Gewicht kg

behandlungsbed. Hochdruck nein (o) ja (1)

behandlungsbed. Diabetes nein (o) ja (1)

Herzleiden mit Medikament B nein (o) ja (1)

Diagnose:

Lungenleiden mit Medikament B. nein (o) ja (1)

Diagnose:

Abdominelle Operationen nein (o) ja (1)

Diagnose:

Klinischer Befund:

Tastbef. Ut. norm. (1) myohyperpl. (2)

Ut. Myom. (3)

Tastbef. Adn. re. norm. (1) narbig (2) Tu. (3)

Tastbef. Adn. li. norm. (1) narbig (2) Tu. (3)

Sonst. auff. Tastbef.

Sondenlänge Uterus cm

Komplik. bei RA-Einlage nein (o) ja (1)

vorz. Entfernung Ra nein (o) ja (1)

Temp. über 39° nein (o) ja (1)

klinisches Stadium o (o)

Ia SL bis 8 cm (1)

Ib SL über 8 cm (2)

II (3)

Präoperative Strahlenbehandlung

Datum

intraut. (1) vag. (2) perc. (3)

Eier nein (o) ja (1)

Anzahl Elemente

mg

Stift nein (o) ja (1)

Anzahl

mg

Platte nein (o) ja (1)

mg

Kartusche nein (o) ja (1)

mg

Schale nein (o) ja (1)

mg

Gesamtdosis mgeh

Messwert Blase

Messwert Rectum

Liegezeit Stunden

Operation Datum

Intervall-Bestrahlg. Op. Tag

Op.-Situs unauff. nein (o) ja (1)

auff. Verwachsungen nein (o) ja (1)

Perf. nein (o) ja (1)

Sonstiges

Verdacht auf Meta. nein (o) ja (1)

Makroskopie Operationsmaterial

Myome nein (o) ja (1)

Ut.-Länge cm

Höhe cm.

Breite cm.

Mikroskopie Operationspräparat

CA nachweisbar nein (o) ja (1)

hochdiff. (papill. Adeno CA) nein (o) ja (1)

wenig diff. (drüsig solid. CA) nein (o) ja (1)

undiff. (solid. CA) nein (o) ja (1)

Adenokankroid nein (o) ja (1)

Adenosquamoses Karzinom nein (o) ja (1)

Wachstum

endophyt. (1) exophyt. (2) komb. (3)

Ausbreitung auf Endomet. beschr. nein (o) ja (1)

Infiltrat. Myomet. nein (o) ja (1)

Invasionstiefe cm.

größte Breite Myomet. cm.

Myomet. durchw. nein (o) ja (1)

Lymphgefäße

Einbruch LG nein (o) ja (1)

Entzündung fehlt (o) reichl. (1) wenig (2)

Restendometrium

adenomat. Hyperpl. ohne Atyp. nein (o) diff. (1) herdf. (2)

adenomat. Hyperpl. mit Atyp. nein (o) diff. (1) herdf. (2)

Polypen nein (o) ja (1)

CA nein (o) ja (1)

Adenomyosis uteri nein (o) ja (1)

Strahlenveränderungen

Endomet. fehlt (o) mittel (1) stark (2)

Myomet. fehlt (o) mittel (1) stark (2)

CA getroffen nein (o) weniger 1/2 (1) 1/2 (2) mehr als 1/2 (3) vollst. (4)

Lokalisation

restl. CA. Lok. Zervix nein (o) ja (1)

Op.-Präparat im Gesunden nein (o) ja (1)

wo nicht

Adnexe

Tubenschleimh. re. unauff. (1) Hyperpl. (2)

atyp. (3) CA (4) komb. (5)

Tubenschleimh. li. unauff. (1) Hyperpl. (2)

atyp. (3) CA (4) komb. (5)

Tubenschleimh. mit Entz. nein (o) ja (1)

Ovar. re. altersentsp. (1) hyperpl. (2) Meta (3)

Ovar. li. altersentsp. (1) hyperpl. (2) Meta (3)

Ov.-Zyste nein (o) re. (1) li. (2) komb. (3)

Klinischer Verlauf

Nachbestrahlung nein (o) ja (pop Tag)

Gammatron (1) Betatron (2) RÖ (3)

Dosis

lok. Bestrahl. nein (o) Platte (1) Rohr (2)

Dosis Platte

Dosis Rohr

Komplik. nein (o) ja (1)

Nachbestrahl. abgebrochen nein (o) ja (1)

Verlaufsbeobachtung

Jetziger Stand Datum

Kontrollzeit in Mon.

aus der Beobachtung verl. nein (o) ja (1)

am CA gest. Datum (Autops.)

plötzl. unkl. Tod nein (o) ja (1)

aus anderer Ursache gest. nein (o) ja (1)

weiterhin in Beobachtung UFK (1) andere Klinik (2)

FA (3) HA (4) Sonst. (5)

Jahresheilung

Rezid.klin. Verd. nein (o) ja (1)

Histolog. Sichergr. nein (o) ja (1)

Lokalis. Vag. Stumpf nein (o) ja (1)

Para re. nein (o) ja (1)

Para li. nein (o) ja (1)

BW re. nein (o) ja (1)

BW li. nein (o) ja (1)

Fernmeta. nein (o) ja (1)

2.4.2 Verfahren der Verlaufsbeobachtung

Besondere Sorgfalt wurde auf die lückenlose Dokumentation des klinischen Verlaufs nach abgeschlossener Behandlung gelegt. Wenn die entsprechenden Angaben dem Krankenblatt nicht zu entnehmen waren, wurde in der folgenden Weise vorgegangen:

Die als "verschollen" eingestuften Patientinnen wurden zunächst brieflich gebeten, einen Fragebogen auszufüllen und zurückzusenden, der neben ihrem Befinden auch den Zeitpunkt der letzten Konsultation bei einem Gynäkologen zu ergründen suchte. Blieb dieser und auch ein zweiter, per Einschreiben mit Rückantwortschein abgesandter Brief, ohne Erfolg, wurde der im Krankenblatt als Hausarzt angegebene Arzt angeschrieben, mit der Bitte, wenn möglich Auskunft über das Schicksal der Patientin zu geben. Durfte auf Grund von Postvermerken auf unzustellbaren Briefen angenommen werden, die Patientin habe den Wohnort gewechselt, wurden die Einwohnermeldeämter oder die Gemeindeverwaltungen zu Rate gezogen und die Patientin bekam an ihren neuen Wohnort einen weiteren Fragebogen zugestellt. In einigen Fällen konnten auch die Krankenkassen erfolgreich eingeschaltet werden, um den Verbleib einer Patientin festzustellen.

Wenn auf Grund eines Vermerks auf einem als "unzustellbar" retournierten Brief oder durch Hinweis des Hausarztes ein Todesfall angenommen werden mußte, wurde versucht, ihn durch das zuständige Gesundheitsamt bestätigen zu lassen. Durch das dargestellte Verfahren konnte eine größere Anzahl zunächst "verschollener" Patientinnen wieder in die Beobachtung aufgenommen oder das Todesdatum der Patientin ermittelt werden.

2.5 Statistische Bearbeitung

2.5.1 Apparative Voraussetzungen

Das gewonnene Datenmaterial konnte nun mit statistischer Methodik aufgearbeitet werden.

Dazu stand der im Klinikum Großhadern aufgestellte Großrechner vom Typ Siemens 4004/151 zur Verfügung, wobei der Zugang über die Terminals des ISB (Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München, Direktor: Prof.Dr. K. Überla) ermöglicht wurde.

2.5.2 Ablochen - Datenbeschreibungskataloge

Um die Merkmalskataloge der einzelnen Patientinnen dem Computer zuführen zu können, mußten die entsprechenden Daten auf Lochkarten übertragen werden, ebenso wie die Datenbeschreibungskataloge, die getrennt für klassifizierte und unklassifizierte Merkmale zu erstellen waren. Die Prüfung der Ablochung erfolgte unabhängig.

2.5.3 Generierung der Datenbank - Testung - Fehlerkorrektur

Daraufhin konnte die Datenbank "CORPUSCA" mit Hilfe des SAVOD-Q Aufbereitungssystems SAAUF generiert werden. Nach einer Prüfung der Datei durch Einzelstichproben und Plausibilitätskontrollen stand nach Korrektur einzelner Fehler die Datei zur Auswertung bereit.

2.5.4 Auswertung mit SAVOD-Q

Die Auswertung erfolgte mittels des von Selbmann (93) beschriebenen Programms zur Aufbereitung medizinischer Massendaten "SAVOD-Q", das außer dem erwähnten Aufbereitungssystem SAUUF und der sogenannten Batch-Version SABA noch über ein Dialogsystem verfügt. Damit waren folgende Möglichkeiten gegeben:

- Übersichtliche Präsentation der erfaßten Merkmale
- Modifikation der Daten durch Transformation, Klassifikation, etc.
- Beantwortung logisch verknüpfter Häufigkeitsangaben
- Identifikation von Einzelfällen, Ausgabe ihrer Merkmalskataloge
- Definition von Untergruppen
- Histogramme
- Basisstatistiken unklassifizierter Merkmale
- Kontingenztafelanalysen
- Überlebenskurven, Sterbetafeln

Zur Testung der Vielfeldertafeln auf ihre Signifikanz wendet das Programm den Chi-Quadrat-Test an, wobei zwischen einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ("statistisch auffällig") und 1% ("statistisch signifikant") zu unterscheiden ist. Die aus den Sterbetafeln nach Cutler-Ederer abgeleiteten Überlebenskurven geben sie sog. kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Zeit wieder. Ihnen ist zum Zeitpunkt eines jeden Beobachtungsjahres die Wahrscheinlichkeit des Überlebens zu entnehmen. Dabei ist unbedingt zu berücksichtigen, daß es infolge des der Sterbetafel zugrundeliegenden statistischen Modells nicht zulässig ist, die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit im 5. Beobachtungsjahr mit der 5-Jahres-Überlebensrate gleichzusetzen.

2.5.5 Definitionen

Als Maß für die Prognose wurde die 5-Jahres-Überlebensrate gemäß der folgenden Definition herangezogen:

In das Kollektiv "5-Jahres-Überleben: Ja" werden alle Patientinnen aufgenommen, die am Ende einer Kontrollzeit von 60 Monaten (oder mehr) noch leben; das Kollektiv "5-Jahres-Überleben: Nein" setzt sich aus den Patientinnen zusammen, die vor dem Stichtag 1.6.1973 operiert wurden (also bis zum 1.6.1978 die "Chance" hatten, 5 Jahre zu überleben) und innerhalb von 5 Jahren nach der Operation verstorben oder aus der Beobachtung verloren sind. Die Todesursache spielt dabei keine Rolle. Es kommt also eine unkorrigierte 5-Jahres-Überlebensrate zur Anwendung, die gegenüber den korrigierten Überlebensraten den Vorteil der besseren Vergleichbarkeit hat.

Das Gesamtkollektiv von 216 Patientinnen vermindert sich fallweise auf Kollektive geringerer Größe, wenn von dem zu untersuchenden Merkmal bei einem Teil der Fälle keine Angaben vorliegen.

3.0 ERGEBNISSE

3.1 Anamnese und klinischer Befund

3.1.1 Allgemeine Daten

3.1.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen am Tag der Operation betrug 58,7 Jahre. Die jüngste Patientin war 30, die älteste 78 Jahre alt. Der Altersgipfel lag mit 23,6% aller Patientinnen in der Altersklasse zwischen 55 und 60 (Abb. 4). 87% der Patientinnen waren älter als 50.

3.1.1.2 Gewicht

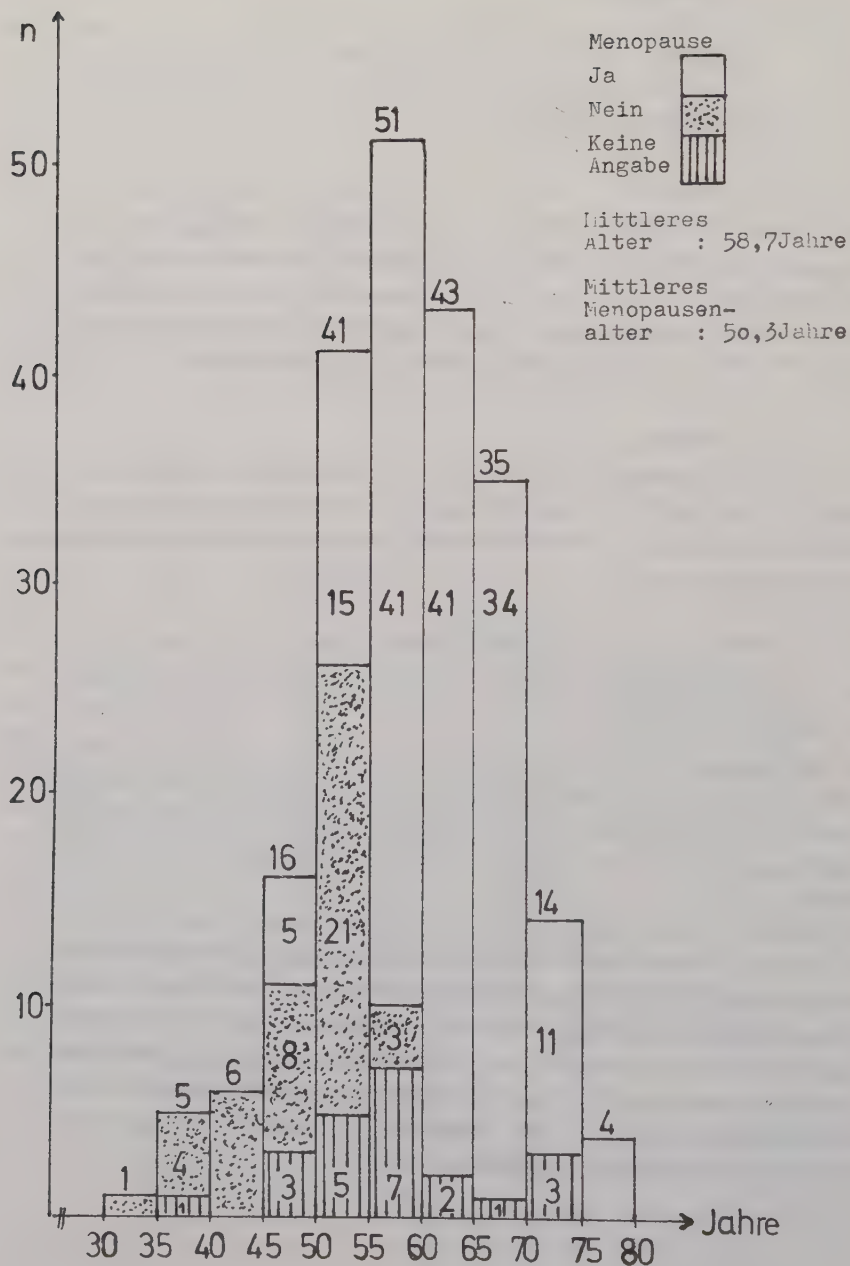
Das Gewicht betrug im Mittel 69,4 kg (Spannweite von 44 kg bis 103 kg). Bei 122 Patientinnen (56,5%) wurde eine Adipositas festgestellt. 45,2% der operierten Patientinnen wogen mehr als 70 kg.

3.1.1.3 Vor- und Begleiterkrankungen

Bei 30 Patientinnen lag ein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus vor (13,9%).

An Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, die eine Behandlung erforderten, fand sich in 135 Fällen (62,5%) ein Herzleiden und in 36 Fällen (16,7%) ein Hypertonus. Bei 94% der Patientinnen mit Herzleiden erfolgte eine Behandlung mit Glykosiden.

Pulmonale Leiden wurden nur in 4 Fällen registriert (1,9%). In 3 Fällen handelte es sich um ein Asthma bronchiale. 84 Patientinnen (38,9%) hatten sich schon einmal in ihrem Leben einer abdominellen Operation unterziehen müssen, in der Mehrzahl (61,9%) der Betroffenen einer Appendektomie. Eine Cholezystektomie (10,7%) oder ein gynäkologischer Eingriff (14,3%) erschienen seltener in der Anamnese. In Tabelle 1 sind diese anamnestischen Daten zusammengestellt.



Tab. 1 Vor- und Begleiterkrankungen

Diabetes mellitus	13,9%
Herzleiden	62,5%
Hypertonus	16,7%
Lungenleiden	1,9%
Abdominelle Operation	38,9%

3.1.2 Gynäkologische Daten3.1.2.1 Menarche

Die Menarche trat im Durchschnitt mit 13,9 Jahren auf. Der früheste Eintritt wurde mit 9, der späteste mit 28 Jahren angegeben.

3.1.2.2 Menopause

151 Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Operation in der Postmenopause (69,9%) (Abb. 4). Das Alter zum Zeitpunkt der Menopause betrug im Mittel 50,3 Jahre. Sie trat zwischen dem 36. und dem 59. Lebensjahr ein.

3.1.2.3 Dauer der Geschlechtsreife

Von der Menarche bis zur Menopause vergingen zwischen 16 und 46 Jahre, sodaß die Geschlechtsreife im Mittel 36,2 Jahre währte.

3.1.2.4 Hormonbehandlung

Soweit eruierbar, war eine Behandlung mit Hormonen in 16 Fällen (7,4%) mit Gestagenen, in 20 Fällen (9,3%) mit Östrogenen vorausgegangen.

Zwei Patientinnen gaben an, hormonelle Kontrazeptiva eingenommen zu haben. Die "Dunkelziffer" hierbei ist allerdings hoch, denn bezüglich der Hormonexposition waren von rund der Hälfte der Patientinnen keine Angaben zu ermitteln.

3.1.2.5 Aborte

Fehlgeburten waren anamnestisch bei 42 Patientinnen (19,4%)

bekannt. Bei 9 Frauen (4,2%) waren es 2 oder mehr, bis zum Extremwert von 10 Aborten.

3.1.2.6 Geburten

72 Patientinnen waren Nulliparae (33,3%), 53 (24,5%) hatten eine Geburt, 45 (20,8%) 2 Geburten und 40 (18,5%) 3 oder mehr Geburten hinter sich. Durchschnittlich waren 2,1 Geburten vorausgegangen.

3.1.2.7 Tastbefunde

Die bimanuelle Untersuchung bei Aufnahme ergab in 73,1% einen normal großen Uterus, in 19% einen myohyperplastischen Uterus und in 6,5% einen Uterus myomatosus. Auffällige Tastbefunde der Adnexe wurden rechts bei 9,7%, links bei 12% der untersuchten Patientinnen registriert.

3.1.2.8 Sondenlänge

Die Sondenlänge der Uteri schwankte zwischen 5 und 13 cm um einen Mittelwert von 7,8 cm. Abb. 5 gibt die Verteilung der Sondenlängen wieder.

3.1.2.9 Klinisches Stadium

145 Patientinnen (67,1%) konnten dem klinischen Stadium Ia zugeordnet werden, 42 (19,4%) entsprachen Ib, während 23 Patientinnen (10,7%) auf Stadium II entfielen. In Tabelle 2 sind die Stadien und ihre Häufigkeit zusammengestellt.

Tab. 2 Klinisches Stadium

Stadium Ia	67,1%
Ib	19,4%
Stadium II	10,7%

3.2 Behandlung

3.2.1 Kürettage

Bei 202 Patientinnen (93,5%) wurde in der I. Universitäts-frauenklinik die diagnostische Kürettage vorgenommen. In 130

Fällen (60,2%) lag zusätzlich oder ausschließlich der histologische Befund einer auswärtig erfolgten Kürettage vor.

3.2.2 Vorbestrahlung

Die präoperative intrauterine Vorbestrahlung kam in 168 Fällen (77,8%) mit einer mittleren Dosis von 2859 mgeh (1400 - 5750 mgeh) zur Anwendung. Als Radiumträger dienten in 28,6% Eier, in 44% eine Kartusche, in 14,3% Eier mit einem Stift kombiniert und in 13,1% sonstige Kombinationen aus Platte, Schale, Eier und Kartusche (Abb. 6).

Die mittlere Liegezeit des Radium betrug 27,4 Stunden (10 - 55 Std.). In der Blase wurde eine durchschnittliche Strahlenbelastung von 56 R/h im Rectum von 52 R/h ermittelt. In 2 Fällen kam es bei der Radiumeinlage zu Komplikationen (Perforation, Blutung), die in einem Fall zur vorzeitigen Entfernung des Radiums führte.

3.2.3 Operation

Durchschnittlich 16 Tage (zwischen 6 und 56) nach der Vorbestrahlung wurde der operative Eingriff durchgeführt. Dabei fielen dem Operateur bei 67 Patientinnen Verwachsungen im Operationsgebiet auf (31%). In 24 Fällen (11,1%) wurde intraoperativ der Verdacht auf das Vorliegen einer Metastase geäußert.

Das führte, zusammen mit weiteren Befunden (Pyometra, Lymphknotenvergrößerung, Karzinomdurchbruch) dazu, daß bei insgesamt 35,6% der Patientinnen der Operationssitus als auffällig beschrieben wurde.

3.2.4 Nachbestrahlung

Die Indikation zur percutanen Nachbestrahlung wurde bei 144 Patientinnen (66,7%) gestellt; 73,6% von ihnen wurden mit dem Gammatron, 26,4% mit dem Betatron bei einer mittleren Strahlendosis von 4031 R (2500 - 5000 R) behandelt. 130 Patientinnen (60,2%) erhielten eine lokale Nachbestrahlung. Dabei wurden durchschnittlich 2000 mgeh zu je 1000 mgeh aufgeteilt, mittels Platte bzw. Rohr appliziert. Die Indikationsstellung

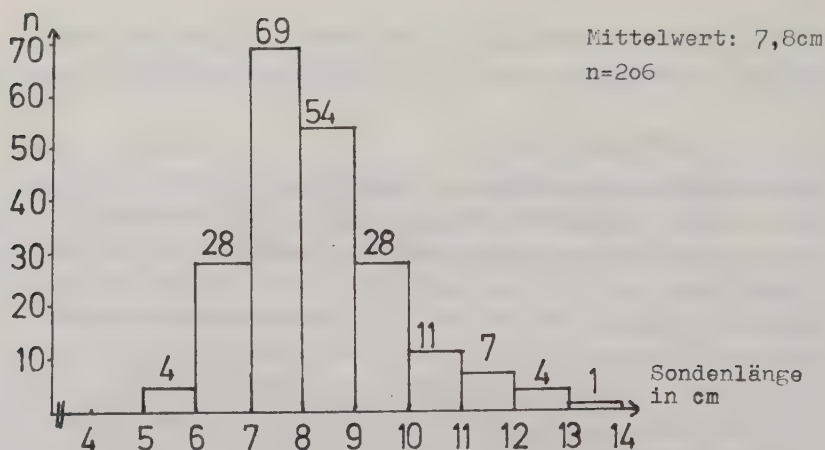


Abb.5 Verteilung der Sondenlängen

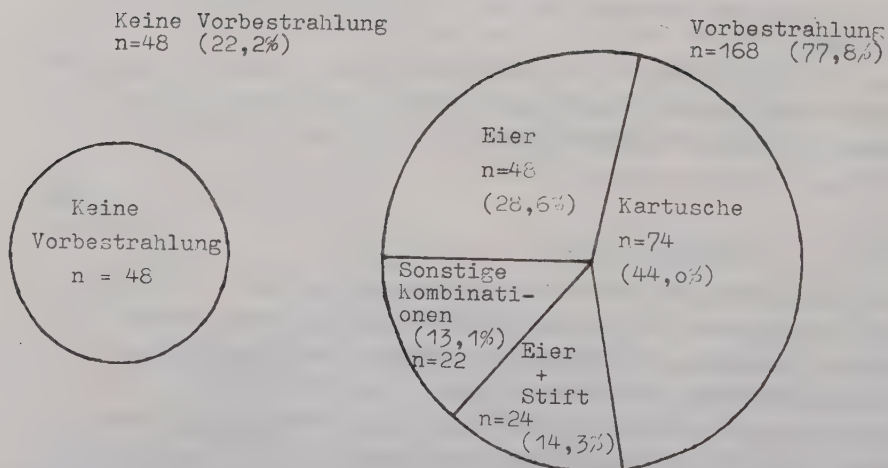


Abb.6 Vorbestrahlung - Radiumträger

wurde vom histologischen Befund am Operationspräparat abhängig gemacht:

War kein Karzinom mehr nachweisbar, wurde nicht nachbestrahlt. War der Krebs auf das Endometrium beschränkt, erfolgte in 21,2% eine percutane und in 9% eine lokale Nachbestrahlung. Lag eine Infiltration des Myometriums durch den Tumor vor, wurden 93,7% der Patientinnen percutan und 83,1% lokal einer strahlentherapeutischen Nachbehandlung unterzogen. Bezüglich der Tumordifferenzierung unterscheiden sich die Kontingente nachbestrahlter und nicht nachbestrahlter Patientinnen nicht. Bis zur Nachbestrahlung vergingen vom Tag der Operation an im Durchschnitt 21 Tage (3 - 76 Tage). In 9 Fällen kam es zu Komplikationen, die in 7 davon zum Abbruch der Behandlung führte.

3.2.5 Kombinationen der Strahlentherapie

Tab. 3 zeigt, in welchen Kombinationen die verschiedenen strahlentherapeutischen Methoden zusätzlich zur Operation angewendet wurden. Das größte Kontingent stellen hier die Fälle, bei denen alle drei Möglichkeiten der Strahlentherapie ausgeschöpft wurden (44%), gefolgt von jenen, bei denen auf die Nachbestrahlung vollständig verzichtet wurde (26,4%).

3.3 Operationspräparat

3.3.1 Allgemeine Befunde

3.3.1.1 Abmessungen

Die Abmessungen des Uterus, am Operationspräparat ermittelt, betrugen durchschnittlich in der Länge 8,65 cm (6 - 15 cm), in der Breite 4,19 cm (2 - 7 cm) und in der Höhe 5,49 cm (3 - 10 cm). Die Abbildungen 7 bis 9 geben die Verteilungen der Uterusabmessungen wieder.

3.3.1.2 Myometrium

Die größte Breite des Myometriums schwankte zwischen 6 mm und 40 mm (Mittelwert 18,9 mm). Abb. 10 stellt die Verteilung dar. Myome wurden in 91 Fällen (42,1%) gefunden, eine Adenomyosis lag bei 184 Patientinnen (85,2%) vor.

Bei 16,1% der vorbestrahlten Patientinnen konnten am Operationspräparat ausgeprägte Strahlenveränderungen des Myometriums festgestellt werden.

3.3.1.3 Endometrium

Das Restendometrium zeigte in 174 Fällen (80,6%) Zeichen einer adenomatösen Hyperplasie mit Atypien. Eine adenomatöse Hyperplasie ohne Atypien wurde an 3 Operationspräparaten festgestellt. 44 mal wurde ein Endometriumpolyp beobachtet, der in 36,4% vom Karzinom befallen war (16 Fälle).

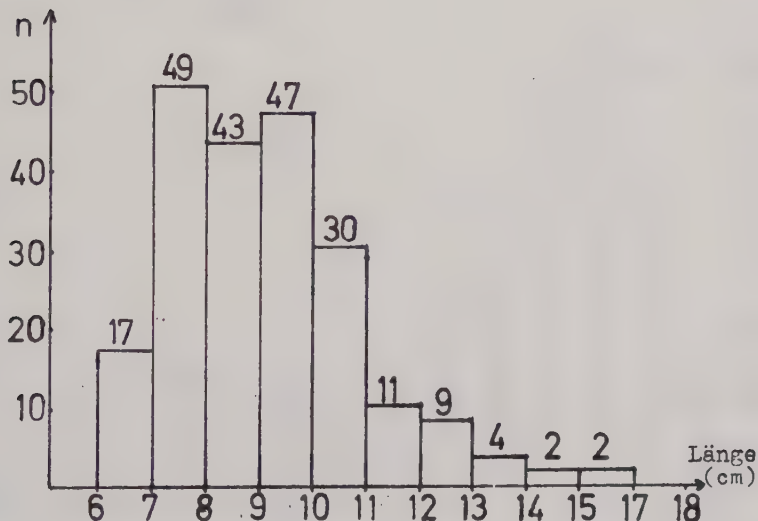
Ausgeprägte Strahlenveränderungen des Endometriums waren bei 93,5% der vorbestrahlten Patientinnen nachweisbar.

Tab. 3 Kombinationen der Strahlentherapie

Vorbestrahlung	Nachbestrahlung		Fallzahl	%	(n=216)
	lokal	percutan			
nein	nein	nein	10	4,6	
nein	ja	nein	1	0,5	
nein	nein	ja	7	3,2	
nein	ja	ja	30	13,9	
ja	nein	nein	57	26,4	
ja	ja	nein	4	1,9	
ja	nein	ja	12	5,6	
ja	ja	ja	95	44,0	

Abb. 7 Verteilung der Uteruslängen

Mittelwert:
8,65 cm n=214



3.3.1.4 Entzündung im Tumorbett

Entzündungszeichen im Tumorbett sind in 64 Fällen (29,6%) beschrieben, in 44 davon war die Entzündung reichlich, in 20 gering ausgeprägt. Eine Abhängigkeit des Entzündungsbefundes vom Alter der Patientinnen oder vom histologischen Tumortyp konnte nicht belegt werden. Allerdings war der Anteil ausgeprägter Entzündungen bei nicht wandinfiltrierenden Karzinomen mit 87,5% erheblich größer, als bei infiltrierend wachsenden (56,8%).

3.3.1.5 Adnexbefunde

Eine Entzündung der Tubenschleimhaut lag bei 51 Patientinnen vor (23,6%).

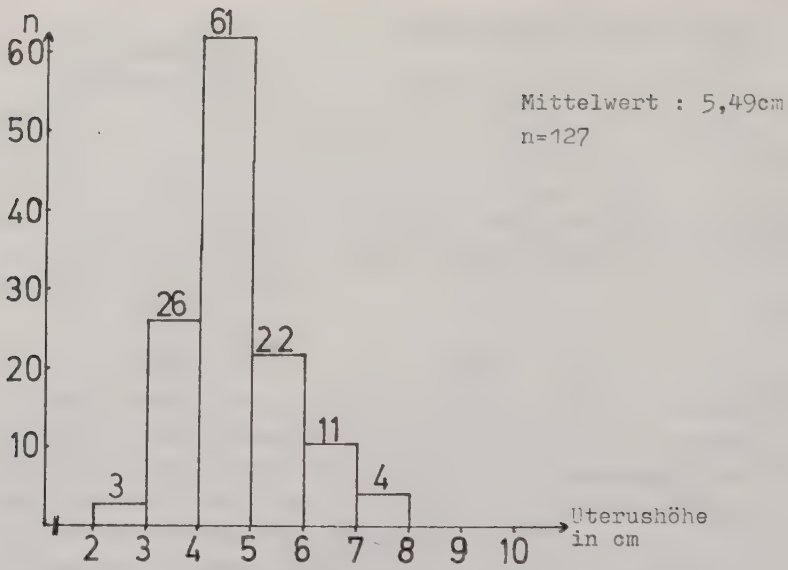


Abb.8 Verteilung der Uterushöhe

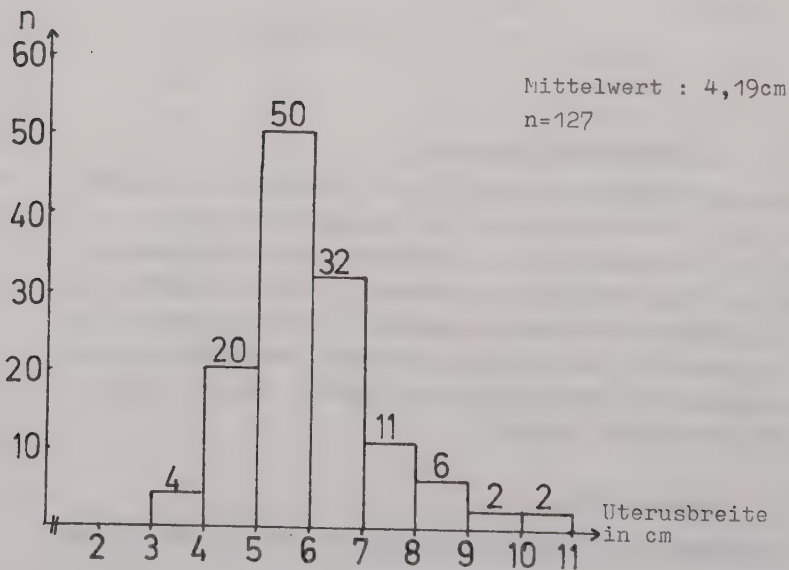


Abb.9 Verteilung der Uterusbreite

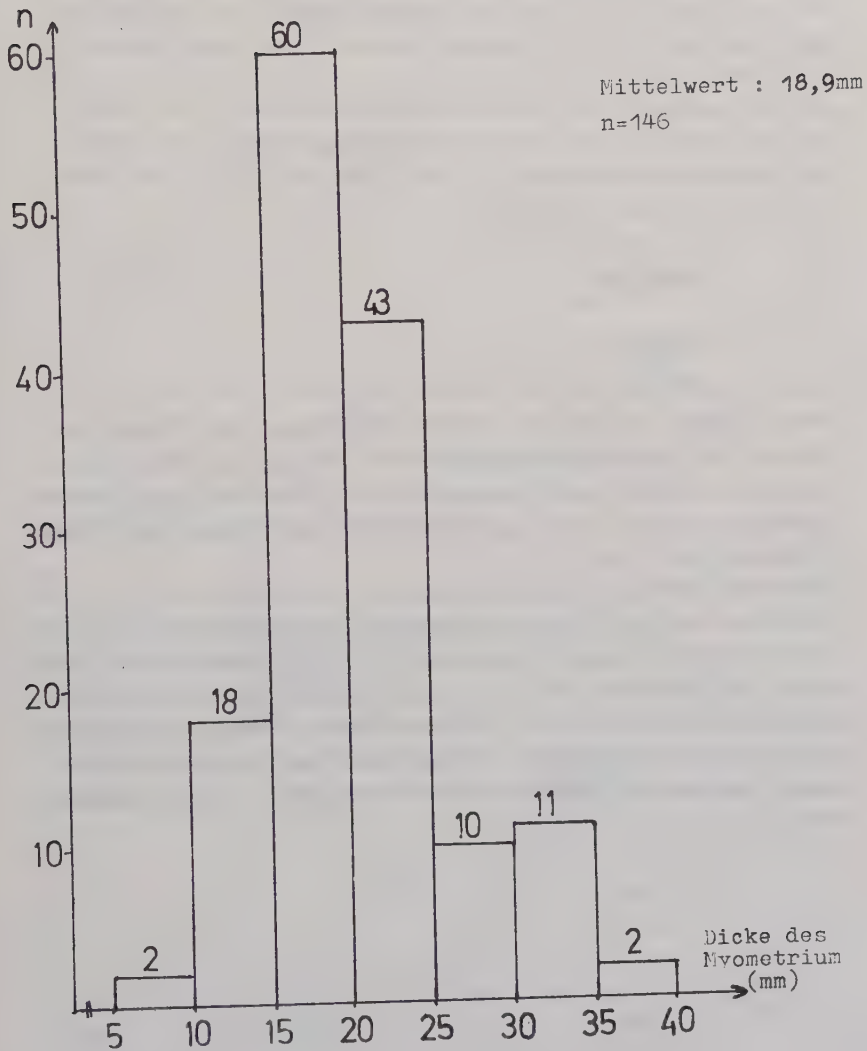


Abb. 10 Verteilung der Myometriumdicke

Die Schleimhaut der linken Tube war in 45 Fällen auffällig (37 Hyperplasien, 4 atypische Hyperplasien, 2 mal Karzinombefall der Tube u.a.), die der rechten Tube in 40 Fällen (32 Hyperplasien, 4 atypische Hyperplasien, 2 mal Karzinombefall der Tube u.a.).

Die Ovarien waren in 16 Operationspräparaten (7,4%) einseitig oder beidseitig Sitz einer Metastase. 29 mal (13,4%) wurde eine Ovar-Endometriose, 61 mal (28,3%) eine Zyste im Bereich der Ovarien gefunden.

3.3.2 Karzinom

3.3.2.1 Grading

In 34 (15,7%) der durchmusterten Präparate ließ sich kein Karzinom mehr nachweisen. Unter den übrigen 182 Fällen fand sich 82 mal ein hochdifferenziertes, 37 mal ein wenig differenziertes und 20 mal ein undifferenziertes Karzinom; Adenocarcinome wurden 35 mal, adenosquamöse Karzinome 8 mal diagnostiziert (Abb. 11).

Wenn auch das Durchschnittsalter der Patientinnen für die verschiedenen histologischen Tumortypen unterschiedlich war (Adenosquamös 55,75 Jahre; Adenocarcinoid 58,14; hochdifferenziertes CA 58,16; wenig diff. Ca 60,06; undiff. Ca 61,58), ließ sich am vorliegenden Material keine signifikante Abhängigkeit beider Größen voneinander feststellen. Auch zwischen klinischem Stadium und Tumordifferenzierung bestand kein Zusammenhang.

Kein Karzinom
mehr nachweisbar
n=34 ; 15,7%

Karzinom nachweisbar
n=182 ; 84,3%

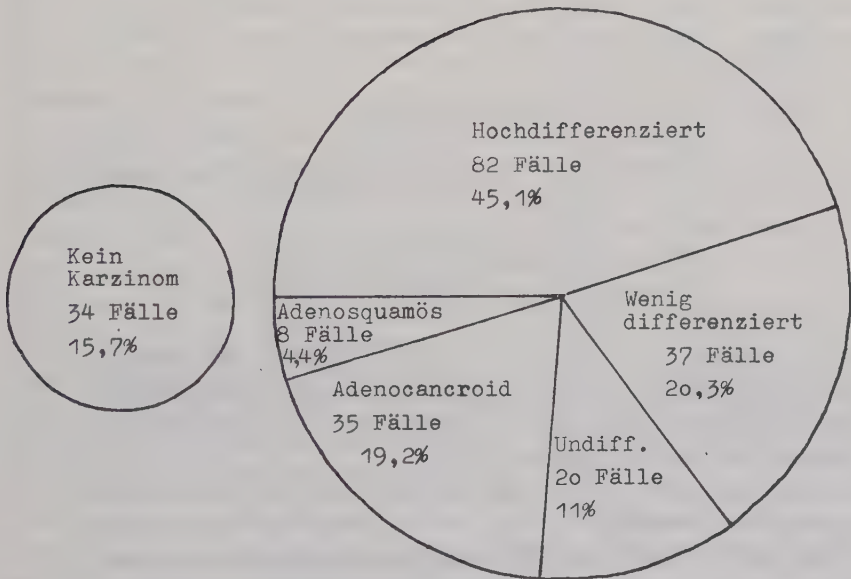


Abb.11 Karzinomdiagnose am Operationspräparat

3.3.2.2 Wachstum

Von den 150 Fällen, bei denen Angaben über die Wuchsform des Karzinoms vorlagen, entfielen 18,7% auf den exophytären, 81,3% auf den überwiegend endophytären Wachstumstyp. Eine Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung war nicht nachzuweisen.

3.3.2.3 Infiltrationstiefe und abgeleitete Faktoren

In 18,8% der Fälle, in denen ein Karzinom im Operationspräparat nachweisbar war, konnte eine Infiltration des Myometriums nicht festgestellt werden, der Krebs blieb auf das Endometrium beschränkt, in 38,6% infiltrierte er bis zu 5 mm, in 25% zwischen 5 und 10 mm, in 10,8% zwischen 10 und 15 mm und in 6,8% mehr als 15 mm (Tab. 4).

Tab. 4 Infiltration des Myometriums in mm

mm	n	%	
0	33	18,8	(auf das Endometrium beschränkt)
1-5	68	38,6	
5-10	44	25,0	Mittelwert 6,5 mm
10-15	19	10,8	Streuung 1-30 mm
mehr als 15	12	6,8	

Daraus errechnete sich für die 175 Patientinnen, bei denen neben der Infiltrationstiefe des Tumors auch die größte Breite des Myometriums bekannt war, der Faktor I (Infiltrationstiefe in Prozent der Myometriumdicke).

Er erhielt den Wert 0, wenn das Karzinom auf das Endometrium beschränkt war (18,8%).

In 47,4% infiltrierte der Krebs das Myometrium bis zu einem Drittel seiner größten Breite, in 22,3% erreichte er das mittlere und in 11,4% das äußere Drittel der Muskulatur.

Der Faktor II, der die Infiltrationstiefe des Karzinoms auf die Sondenlänge des Uterus bezieht, konnte nur für 167 Patientinnen errechnet werden, weil bei einigen Patientinnen über die Sondenlänge keine Angaben vorlagen.

In diesem kleineren und etwas anders zusammengesetzten Kollektiv hatten 19,2% der Patientinnen ein auf das Endometrium be-

schränktes Karzinom und somit Faktor II = 0. Bei jeweils 28,1% der Patientinnen nahm Faktor II einen Wert zwischen 1 und 50 bzw. zwischen 50 und 100 an.

Größer als 100 errechnete sich Faktor II für 24,6% der Patientinnen dieses Kollektivs. Tabelle 5 gibt die Besetzung der verschiedenen Klassen von Faktor I und Faktor II zusammengefaßt wieder.

Tab. 5 Faktor I und Faktor II

Faktor I	n	%	Faktor II	n	%
0	33	18,9	0	32	19,2
1-33	83	47,4	1-50	47	28,1
33-66	39	22,3	50-100	47	28,1
66-100	20	11,4	100 u.mehr	41	24,6

Faktor I war auf dem 5% Niveau, Faktor II auf dem 1% Niveau vom Grad der Tumordifferenzierung abhängig (Abb. 12).

Das bedeutet, daß mit zunehmendem Zahlenwert von Faktor I, also mit fortschreitender Infiltration des Myometriums durch das Karzinom, zunehmend undifferenzierte histologische Formen gefunden wurden, während die hochdifferenzierten Tumortypen eher in ihrem Wachstum auf das Endometrium beschränkt blieben oder geringgradig infiltrierten (Abb. 12a).

Auch eine Zunahme des Zahlenwertes von Faktor II ging mit einer Abnahme hochdifferenzierter (von 75% auf 22%) Tumoren einher, während die undifferenzierten Krebse (von 6,3% auf 26,8%) und die adenosquamösen Formen (von 4,3% auf 9,8%) entsprechend an Häufigkeit zunahmen (Abb. 12b).

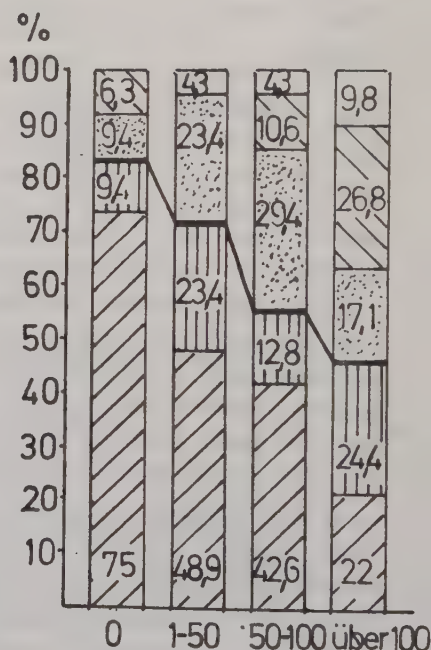
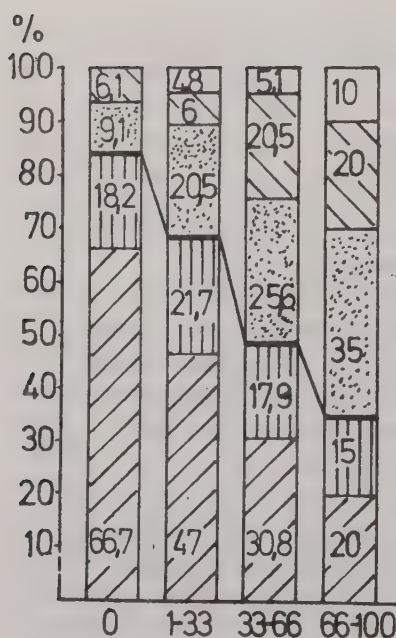
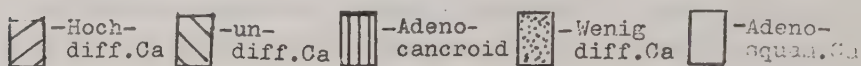
Die kräftig durchgezogenen Kurven in den Abbildungen 12a und 12b trennen die Gruppe der reiferen Tumoren von den unreiferen Krebsen ab:

Unterhalb der Kurven sind die Anteile der reiferen Karzinome (hochdifferenziertes Karzinom und Adenocarcinom), oberhalb die der unreiferen (wenig differenziertes, undifferenziertes und adenosquamöses Karzinom) dargestellt.

Der Verlauf dieser Kurven zeigt, wie mit zunehmender Tumordinfiltration, sei sie nun auf die Dicke des Myometrium (Faktor I) oder aber auf die Sondenlänge (Faktor II) bezogen, der

Prozentsatz reifer Krebse zugunsten der unreifen zurückging.

Abb. 12 Abhängigkeit von Faktor I und Faktor II vom Grad der Tumordifferenzierung



Faktor I
(jeweils auf dem 1% Niveau signifikant)

Faktor II

3.3.2.4 Ausdehnung des Resttumors

Im Vorstehenden wurde zwischen Karzinomen, die auf das Endometrium beschränkt blieben und solchen, die das Myometrium infiltrierten, differenziert.

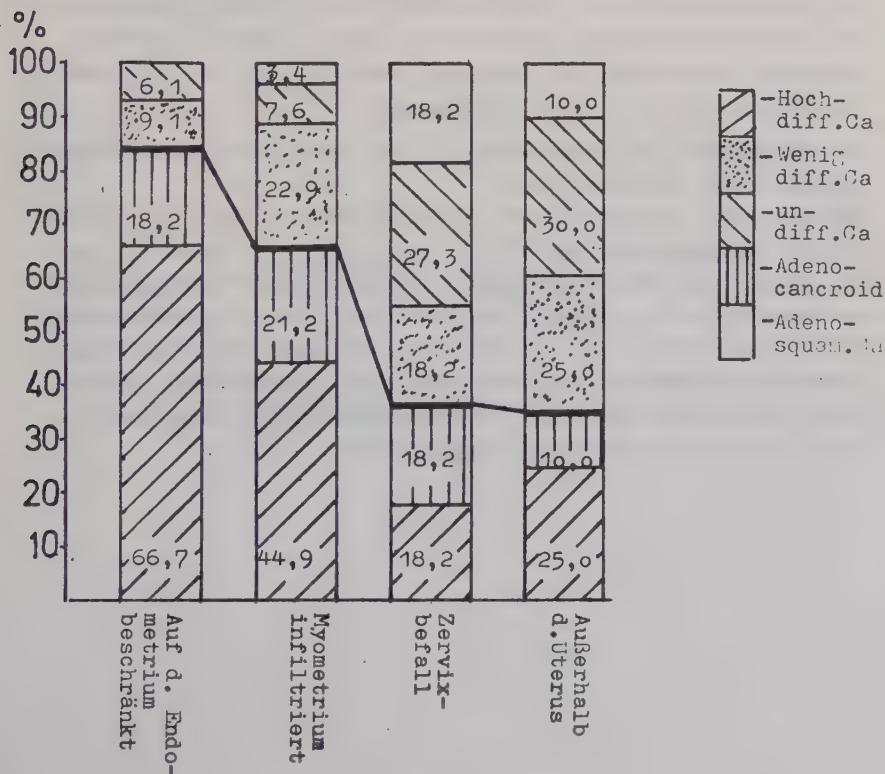
Im Folgenden wird bei der Ausdehnung des Tumors über die Merkmale "auf das Endometrium beschränkt" und "das Myometrium infiltrierend" hinaus, zwischen einem Befall der Zervix und dem Karzinomwachstum außerhalb des Uterus unterschieden.

Das Restkarzinom war bei 33 Patientinnen (15,3% aller Patientinnen) auf das Endometrium beschränkt, in 54,6% (118) war das Myometrium infiltriert.

Zusätzlich war 11 mal (5,1%) die Zervix befallen. Über den Uterus hinaus hatte sich das Karzinom in 9,3% (bei 20 Patientinnen) bereits ausgebreitet.

Diese Lokalisation des Resttumors war, auch wenn die Fälle ohne nachweisbares Karzinom unberücksichtigt blieben, auf dem 1% Niveau abhängig von der Tumordifferenzierung (Abb.13). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Zahlenverhältnisse der Abbildung 13.

Abb. 13 Ausdehnung des Resttumors - Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung



Tab. 6 Resttumor; Abhängigkeit der Lage vom Differenzierungsgrad

Ca-Typ	Resttumor			
	Endometr. beschr.	Myometrium infiltriert	Zervix befallen	Außerhalb d. Uterus
Hochdiff.	66,7%	44,9%	18,2%	25,0%
wenig diff.	9,1%	22,9%	18,2%	25,0%
undiff.	6,1%	7,6%	27,3%	30,0%
Adenocancr.	18,2%	21,2%	18,2%	10,0%
Adenosquam.	0,0%	3,4%	18,2%	10,0%

Abbildung 13 läßt deutlich erkennen, daß sich unter den geringer ausgedehnten Tumoren ein hoher Anteil reifer Krebse fand. Bei den weiter ausgedehnt wachsenden Karzinomen (Befall der Zervix, Wachstum außerhalb des Uterus) waren diese differenzierten Formen dagegen seltener anzutreffen. Hier fanden sich dafür vermehrt unreife Tumorformen.

Wie in Abbildung 12 ist auch in Abb. 13 mit einer durchgezogenen Kurve dargestellt, wie sich der Anteil reiferer Krebse (hochdifferenziertes Karzinom und Adenocarcinoid) mit zunehmender Ausdehnung des Tumors verringerte.

Die Ausdehnung des Resttumors und der Wachstumstyp des Krebses zeigten einen Zusammenhang:

War der Krebs auf das Endometrium beschränkt, lag in 85,7% ein exophytäres Wachstum vor.

Ein vorwiegend endophytäres Wachstum wurde bei 80,5% der Operationspräparate gefunden, bei denen der Krebs das Myometrium infiltriert hatte. Bei Befall der Zervix oder Tumorstadium außerhalb des Uterus wurden ausschließlich vorwiegend endophytär wachsende Karzinome im Operationspräparat angetroffen (Abb. 14, auf dem 1% Niveau signifikant).

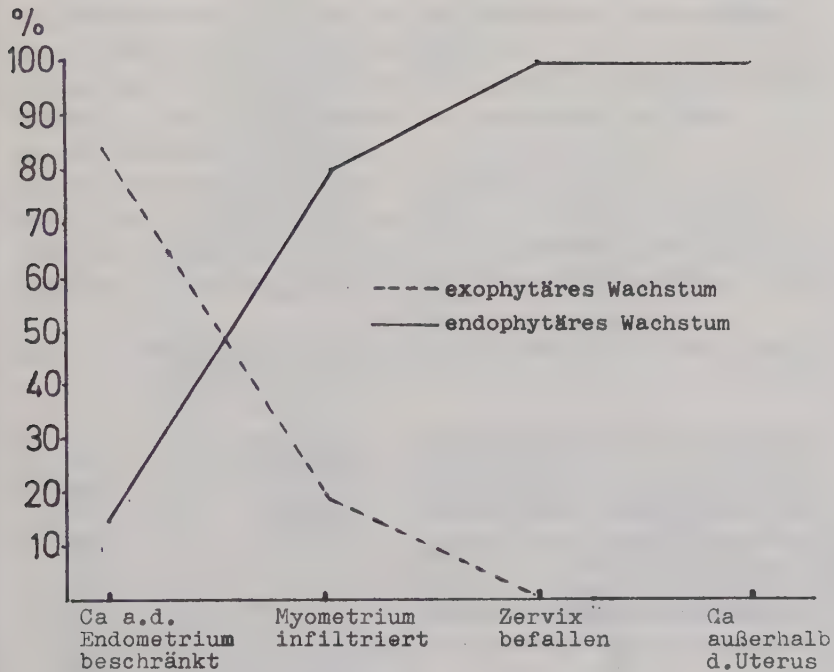
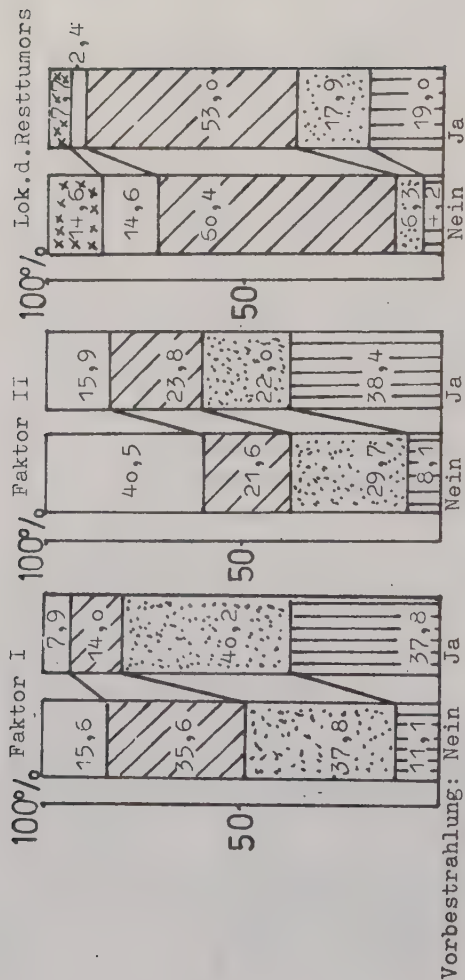


Abb. 14 Wachstumstyp des Karzinoms in Abhängigkeit von der Lokalisation des Resttumors



Faktor I		Faktor II		Lokal. d. Resttumors	
0		0		Kein Resttumor	
1-33		1-50		Auf Endometrium beschränkt	
33-66		50-100		Myometrium infiltriert	
66-100		100 u. mehr		Zervixbefall	
				Außershalb des Uterus	

Abb. 15 Abhängigkeit der Tumorausdehnung von der Vorbestrahlung

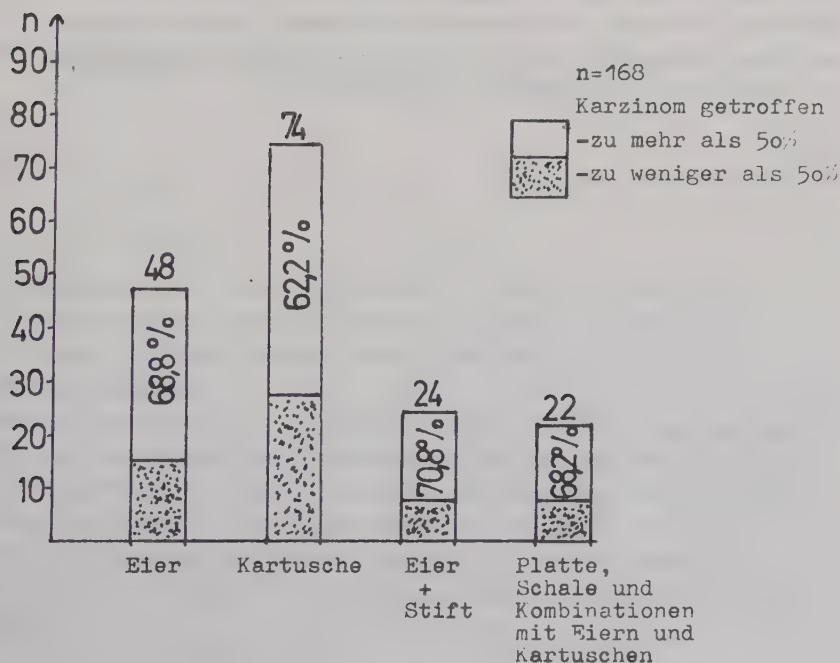
Alle oben genannten Parameter der Tumorausdehnung, also Faktor I und II sowie die Lokalisation des Resttumors, zeigen eine Abhängigkeit von der präoperativen Bestrahlung in dem Sinn, daß nach Vorbestrahlung der Anteil geringer ausgedehnter bzw. nicht mehr nachweisbarer Karzinome zunimmt, der Prozentsatz ausgedehnter Formen dagegen sinkt (Abb. 15; alle verwendeten Tafeln auf dem 1% Niveau signifikant).

Strahlenveränderungen am Karzinom waren in 141 der 168 vorbestrahlten Fälle (83,9%) nachweisbar.

Bei einem Drittel dieser Fälle war der Tumor nicht oder geringer als zur Hälfte getroffen, bei zwei Drittel mehr als zur Hälfte. Das Ausmaß der Strahlenveränderungen hing von der Art des Radiumträgers nicht signifikant ab.

Abb. 16 zeigt, daß der Anteil mehr als zur Hälfte getroffener Karzinome bei allen verwendeten Radiumträgern zwischen 62,2% (Kartusche allein) und 70,8% (Eier und Stift kombiniert) lag.

Abb. 16 Strahlenveränderungen am Karzinom in Abhängigkeit vom Radiumträger



3.3.2.6 Einbruch in Lymphgefäße

An 40 (18,5%) der Operationspräparate wurde bei der histologischen Durchmusterung ein Einbruch des Tumors in das Lymphgefäßsystem beobachtet.

Bei nicht vorbestrahlten Patientinnen wurde ein Lymphgefäß-einbruch, mit 29,2% gegenüber 15,5% nach Vorbestrahlung statistisch auffällig, häufiger registriert.

War der Tumor durch die Vorbestrahlung nicht oder zu weniger als der Hälfte getroffen worden, so fanden sich 27,8% Einbrüche in das Lymphgefäßsystem. Ließen die strahlenbedingten Veränderungen den Schluß zu, der Tumor sei zu mehr als der Hälfte getroffen worden, so sank der Anteil der Lymphgefäß-einbrüche auf 9,9% (auf dem 1% Niveau signifikant).

Das Einbrechen des Krebses in Lymphgefäße hing ferner vom Grad der Tumordifferenzierung ab.

Bei hochdifferenzierten Karzinomen waren 13,4%, bei wenig differenzierten 27,0% und bei undifferenzierten 55,0% Gefäß-einbrüche zu verzeichnen. Bei Adenocarcinomen traten sie in 14,3%, beim adenosquamosen Karzinom in 37,5% auf (Abb.17). 12,4% der Fälle des klinischen Stadiums Ia und 19,0% des Stadiums Ib wiesen einen Lymphgefäß-einbruch durch den Tumor auf. Der Unterschied zu den 50,0%, die im klinischen Stadium II auftraten, erwies sich als signifikant.

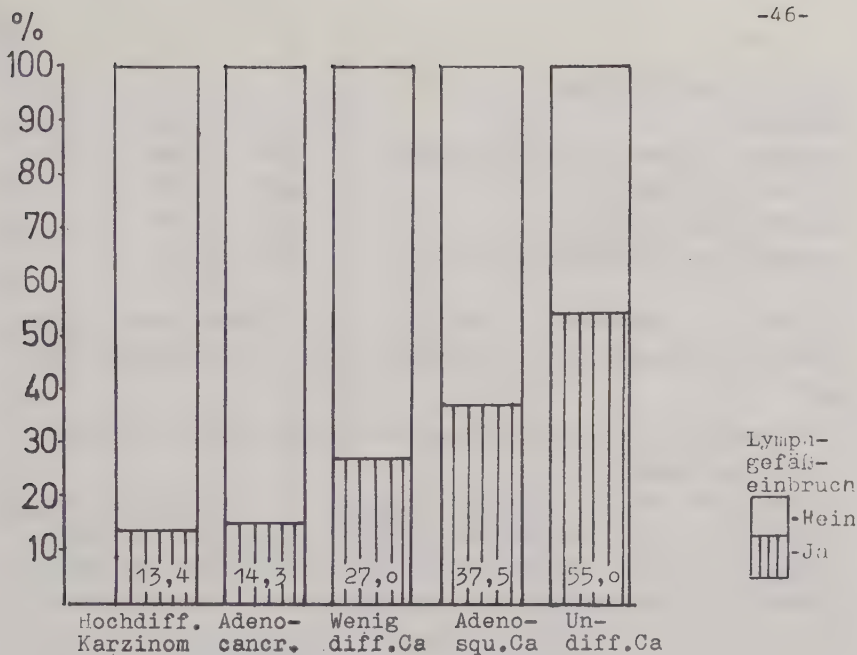


Abb. 17 Häufigkeit des Karzinomeinbruchs in das Lymphgefäßsystem in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung

3.4 Verlauf

3.4.1 Rezidive

Im postoperativen Verlauf wurde bei 11 Patientinnen nach durchschnittlich einem Jahr (spätestens nach 3,6 Jahren) ein lokales Rezidiv bekannt. Bei 3 Patientinnen trat es am Scheidenstumpf auf.

2 Patientinnen bekamen ein Lokalrezidiv, das über den Vaginalabschluß hinaus auch die Parametrien und die Beckenwand erreichte. Das parametran Gewebe rechts bzw. links war bei jeweils 2 weiteren Patientinnen Sitz des Lokalrezidivs. Bei 2 Patientinnen war das Rezidiv rechts parametran bis zur Beckenwand lokalisiert. Tabelle 7 faßt die Lokalisation dieser Rezidive zusammen.

Tab. 7 Lokalrezidive

Vaginal	n=3	27,3%
Vaginal + Parametrien + Beckenwand	n=2	18,2%
Parametrium rechts	n=2	18,2%
Parametrium links	n=2	18,2%
Parametrium + Beckenwand rechts	n=2	18,2%

Am vorliegenden Material ließ sich das Auftreten eines Lokalrezidivs nicht mit dem klinischen Stadium in Verbindung bringen.

Von Einfluß auf die Entstehung eines lokalen Rezidivs war die Größe des Uterus.

Patientinnen mit Uteri, deren Länge unter 7 cm lag, entwickelten in 17,6% ein Lokalrezidiv. Lag die Länge des Uterus zwischen 7 und 10 cm, so fiel die Rezidivquote auf 5% ab. Am wenigsten von lokalen Rezidiven betroffen waren Patientinnen, deren Uterus länger als 10 cm war (1,7%).

Ein Einfluß der Tumordifferenzierung auf das Auftreten lokaler Rezidive war statistisch nicht zu sichern.

War das Karzinom auf das Endometrium beschränkt (Faktor I = 0 und Faktor II = 0), so trat beim vorgestellten Patientengut in keinem Fall ein lokales Rezidiv auf.

Hatte der Krebs das erste Drittel des Myometriums infiltriert, so wurde in nur 1,2% der Fälle ein Lokalrezidiv beobachtet.

7,7% der Patientinnen, bei denen der Tumor das zweite Drittel der Uterusmuskulatur erreicht hatte, entwickelten ein lokales Rezidiv. War das äußere Drittel des Myometrium infiltriert, stieg die Rezidivquote auf 25% an (Abb. 18).

Keine der Patientinnen, für die Faktor II (Infiltrationstiefe/Sondenlänge) mit einem Wert kleiner als 50 errechnet wurde, entwickelte im Verlauf ein lokales Rezidiv. Ergab sich bei der Berechnung von Faktor II ein Wert zwischen 50 und 100, so trat bei 2,1% der betroffenen Patientinnen ein Lokalrezidiv auf. Erreichte Faktor II Werte größer als 100, stieg die Rezidivrate auf 14,6% an (Abb. 19, auf dem 1% Niveau signifikant).

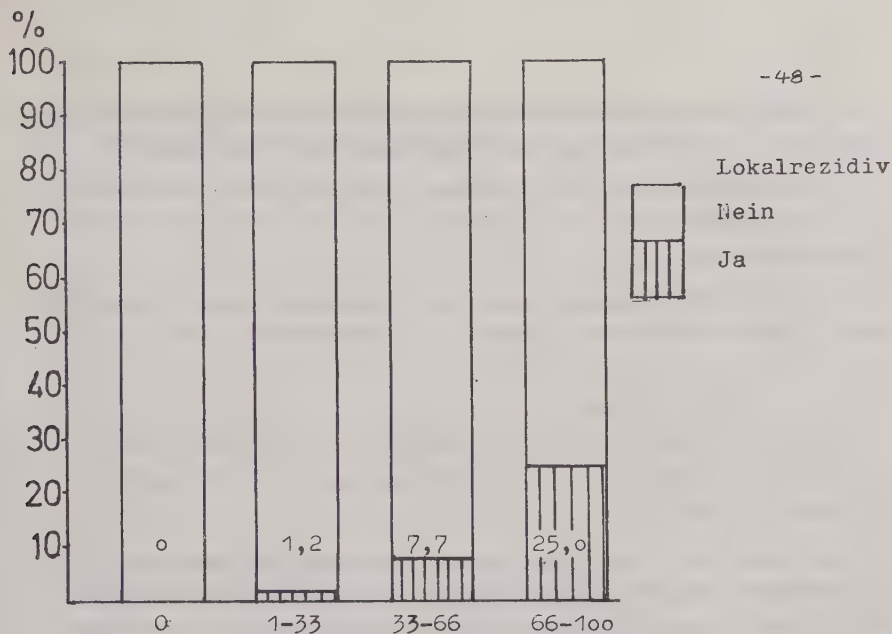


Abb.18 Lokalrezidive in Abhängigkeit von Faktor I

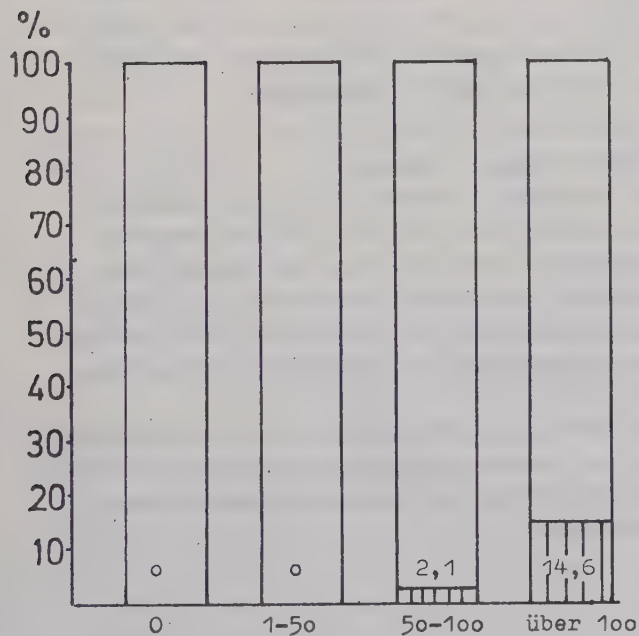


Abb.19 Lokalrezidive in Abhängigkeit von Faktor II

Eine Abhängigkeit des Auftretens lokaler Rezidive vom Einbruch des Tumors in Lymphgefäße war statistisch nicht zu beweisen.

Die Durchführung oder Unterlassung einer prä- oder postoperativen Strahlentherapie war ohne Einfluß auf das Auftreten von Lokalrezidiven.

Bei 5 der 11 Patientinnen, die von einem Lokalrezidiv betroffen waren, traten im Verlauf zusätzlich Fernmetastasen auf.

3.4.2 Fernmetastasen

Im klinischen Stadium Ia und Ib wurden in jeweils 4,9% Fernmetastasen manifest, im Stadium II dagegen in 22,7% (auf dem 1% Niveau signifikant).

Patientinnen mit Uteri kleiner als 7 cm entwickelten mit 31,3% signifikant häufiger Fernmetastasen, als solche mit Uteri zwischen 7 und 10 cm (4,3%) und solche, bei denen der Uterus mehr als 10 cm maß (5,3%).

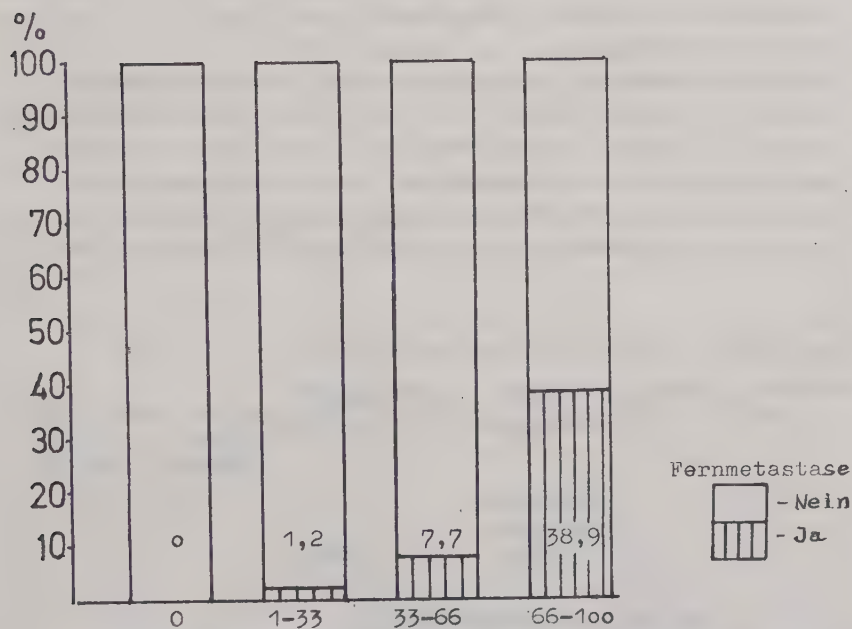
Die Häufigkeit von Fernmetastasen nahm in der Reihenfolge hochdifferenziertes Ca (2,5%) - Adenocarcinoid (5,7%) - wenig differenziertes Ca (8,1%) - undifferenziertes Ca (20%) - adeno-squamöses Ca (28,6%) zu, wenn man sie in Bezug zum Reifegrad des Tumors setzte (auf dem 5% Niveau signifikant).

Mit dem Ausmaß der Myometriuminfiltration nahm auch die Tendenz des Krebses zu, Fernmetastasen zu setzen:

Auf das Endometrium beschränkt, verursachte das Karzinom bei keiner Patientin des vorgestellten Kollektivs eine Fernmetastase. Bei Infiltration des ersten Drittels des Myometriums kam es in 1,2%, bei Befall des mittleren Drittels in 7,7% und bei Invasion des äußeren Drittels der Muskulatur in 38,9% zum Auftreten von Fernmetastasen (Abb. 20, auf dem 1% Niveau signifikant).

Im Bereich 1-100 von Faktor II (Infiltrationstiefe/Sondenlänge) blieb die Häufigkeit von Fernmetastasen bei 1,1%. Wenn Faktor II den Wert 100 überschritt, stieg die Rate der Fernmetastasen auf 25,6% an (1% signifikant).

Abb. 20 Häufigkeit von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Myometriuminfiltration (Faktor I)



Ein Einfluß der präoperativen Strahlentherapie auf das Auftreten von Fernmetastasen ließ sich nicht erhärten.

3.4.3 Todesfälle

Von den 216 behandelten Patientinnen sind 33 (15,3%) inzwischen verstorben.

18 (54,5%) verstarben an den Folgen der Krebserkrankung, 15 (45,5%) aus anderer Ursache. Die Zeitspanne vom Tag der Operation bis zum Tod schwankt zwischen 2 Tagen (eine Patientin verstarb am zweiten postoperativen Tag an den Folgen einer Lungenembolie) und 6 Jahren um einen Mittelwert von 1,9 Jahren. 48,5% verstarben im ersten Jahr nach der Operation (Tab. 8).

Tab. 8 Tod - aus der Beobachtung verloren

Gesamtkollektiv n=216	Am Leben	n=181 (83,8%)	
	Verstorben	33 (15,3%)	am Ca 18 (54,5%) andere Ursache 15 (45,5%)
	Aus der Beobachtung verloren	2 (0,9%)	

3.4.4 Aus der Beobachtung verloren

2 Patientinnen wurden aus der Beobachtung verloren (0,9%). Patientin R. konnte 19 Monate beobachtet werden; es lag eine Tumor-Progressio unter cytostatischer Behandlung bei vaginalem Rezidiv vor.

Patientin K. wurde nach 43 Monaten im Alter von damals (am 12.6.74) 73 Jahren aus der Beobachtung verloren. Ein Anhalt für ein Rezidiv lag nicht vor.

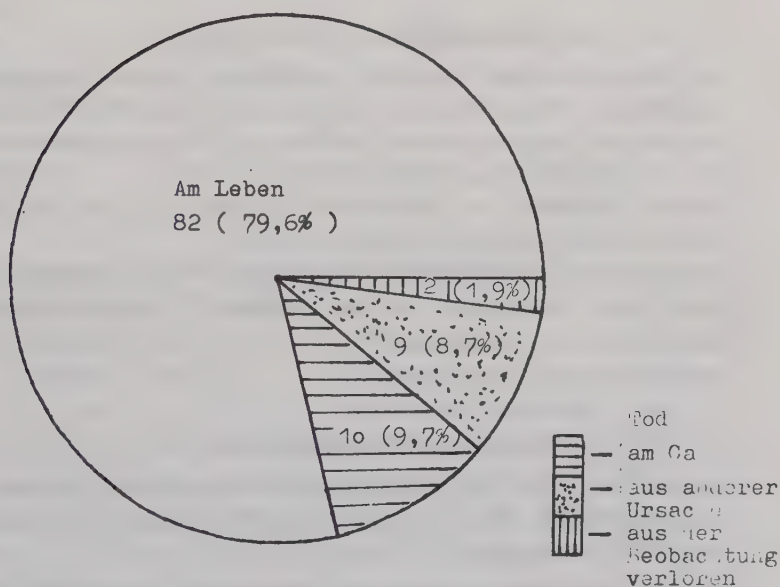
Beide Patientinnen dürften verstorben sein.

3.5 Prognostische Faktoren

Zur Analyse der 5-Jahres-Überlebensraten stand ein Kollektiv von 103 Patientinnen zur Verfügung; bei den übrigen 113 lag die Beobachtungszeit unter 5 Jahren.

Es ergab sich eine globale 5-Jahres-Überlebensrate von 79,6%. 10 Patientinnen (9,72%) verstarben am Karzinom, 9 (8,74%) aus anderer Ursache, 2 (1,94%) wurden aus der Beobachtung verloren (Abb. 21).

Abb. 21 5-Jahres-Überlebensrate



3.5.1 Beobachtete Merkmale ohne Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensrate

3.5.1.1 Aus Anamnese und klinischem Befund

Ohne statistisch sicherbaren Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensrate blieben aus dem Bereich von Anamnese und klinischem Befund die Anzahl der Geburten und Fehlgeburten, die Dauer der Geschlechtsreife, der Eintritt der Menopause und das Menopausenalter.

Auch das Körpergewicht bzw. eine Adipositas blieb ohne Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensrate.

Auffallend war, daß auch das klinische Stadium keine statistisch zu erhärtende Relevanz für die Prognose besaß.

Eine Abhängigkeit der Überlebensrate von der Sondenlänge des Uterus zeigte sich nicht.

3.5.1.2 Aus dem Bereich der Behandlung

Die Vorbestrahlung, die dabei aufgebrachte Strahlendosis, die verwendeten Strahlenträger und die intracavitäre Verweildauer des Radiums zeigten keinen statistisch zu sichernden Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensquote.

Auch die Meßwerte der Strahlenbelastung von Blase und Rektum waren für die Prognose ohne Bedeutung.

Eine Beurteilung des Effekts der Nachbestrahlung erfolgte nicht, weil die Indikation zur Nachbestrahlung von vornherein eine Selektion des Krankengutes in Richtung auf prognostisch ungünstigere Fälle bedeutet.

3.5.1.3 Befunde am Operationspräparat

Von den am Operationspräparat erhobenen Befunden waren die Abmessungen des Uterus und die Dicke des Myometriums ohne Belang für die Prognose.

Auch das Vorliegen eines Myoms oder einer Adenomyosis beeinflusste die 5-Jahres-Überlebensrate nicht. Tabelle 9 faßt alle beobachteten Merkmale ohne statistisch zu erhärtenden Einfluß auf die Prognose zusammen.

Tab. 9 Beobachtete Merkmale ohne statistisch nachweisbaren
Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensrate (5-J-Ü)

a) Anzahl der Geburten und Fehlgeburten

Menopausenalter

Dauer der Geschlechtsreife

Körpergewicht

Sondenlänge

Vorbestrahlung - Dosis - Radiumträger - Liegezeit -

Strahlenbelastung von Blase und Rektum

Uterusmaße

Dicke des Myometriums

Myome

Adenomyosis

b) Menopause	Nein	Ja		
5-J-Ü	90,5%	75,4%		
Stadium	Ia	Ib	II	
5-J-Ü	79,7%	86,4%	66,7%	
Vorbestrahlung	Nein	Ja		
5-J-Ü	70,0%	81,9%		
Uteruslänge	unter 7 cm	7-10 cm	über 10 cm	
5-J-Ü	60,0%	80,8%	83,3%	

3.5.2 Merkmale mit signifikantem Einfluß auf die
5-Jahres-Überlebensrate

3.5.2.1 Aus der Anamnese

Statistisch auffällig hing die 5-Jahres-Überlebensquote vom Alter der Patientin am Operationstag ab. Sie sank von 93,3% für Patientinnen unter 50 Jahren, über 82,2% in der Altersgruppe der 50 bis 60-jährigen und 77,8% bei den 60 bis 70-jährigen auf 42,9% bei Patientinnen jenseits des 70. Lebensjahres ab (Tab. 10).

3.5.2.2 Aus dem Bereich der Behandlung

Ebenso auf dem 5% Niveau abhängig war die Prognose von den Verhältnissen des Operationssitus:

War der Situs unauffällig, überlebten 87,5% 5 Jahre und mehr, wurden Auffälligkeiten beobachtet, dagegen nur 68,4%.

Lagen Verwachsungen im Operationsgebiet vor, betrug die Überlebensquote 66,7% gegenüber 86,1% bei Patientinnen ohne dieses Merkmal.

Wurde intraoperativ der Verdacht auf das Vorliegen einer Metastase geäußert, errechnete sich die 5-Jahres-Überlebensrate zu 40,0%. Dieser Wert wich signifikant (1%) von den 83,9% Überlebensrate der Patientinnen ohne intraoperativen Metastasenverdacht ab (Tab. 10).

3.5.2.3 Befunde am Operationspräparat

Bedeutsam war, in welchem Ausmaß das Karzinom durch die präoperative Strahlenbehandlung getroffen worden war.

Erschien der Krebs nicht oder weniger als zur Hälfte strahlengeschädigt, so ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61,9%, war er mehr als zur Hälfte getroffen worden, eine solche von 88,1% (auf dem 1% Niveau signifikant) (Tab. 10).

Signifikant war auch die Abhängigkeit der Prognose vom Grad der Tumordifferenzierung.

5 Jahre nach der Operation lebten noch 88,9% der Patientinnen mit hochdifferenziertem, 85,0% mit wenig differenziertem und 33,3% mit undifferenziertem Karzinom. Beim Adenocarcinoid betrug die entsprechende Rate 73,3%, beim adenosquämösen Karzinom 50,0% (Abb. 22).

War kein Karzinom im Operationspräparat nachzuweisen, lag die Überlebensrate nach 5 Jahren bei 94,4%.

Relevant für die Prognose war die Infiltrationstiefe des Tumors. War das Karzinom auf das Endometrium beschränkt (Infiltrationstiefe 0), überlebten 81,3% der Patientinnen 5 Jahre oder mehr. Infiltrierte der Krebs zwischen 1 mm und 5 mm, erreichte die 5-Jahres-Überlebensquote 90,9%.

Sie nahm mit zunehmender Infiltration des Myometriums ab: 72,2% bei 5-10 mm, 50,0% bei 10-15 mm und 25,0% bei mehr als 15 mm Invasionstiefe (Abb. 23) (1% signifikant).

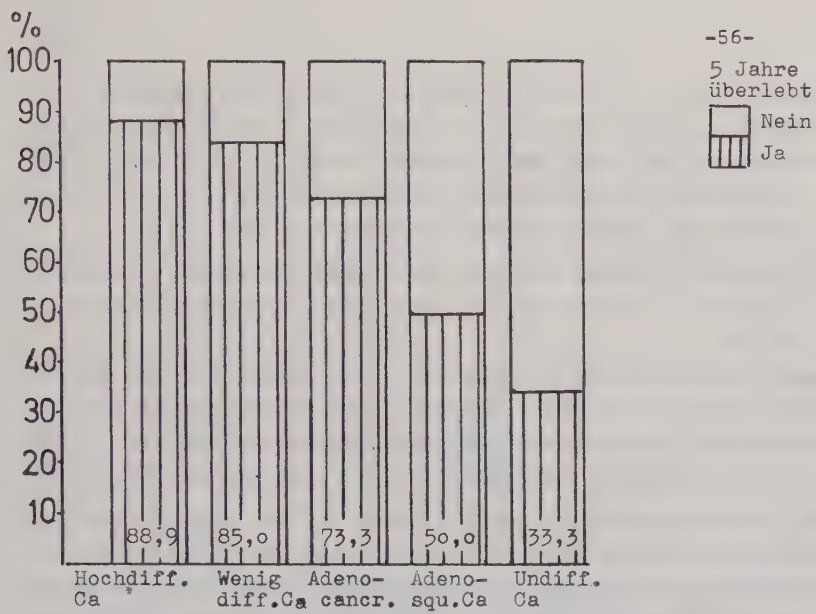


Abb.22 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung

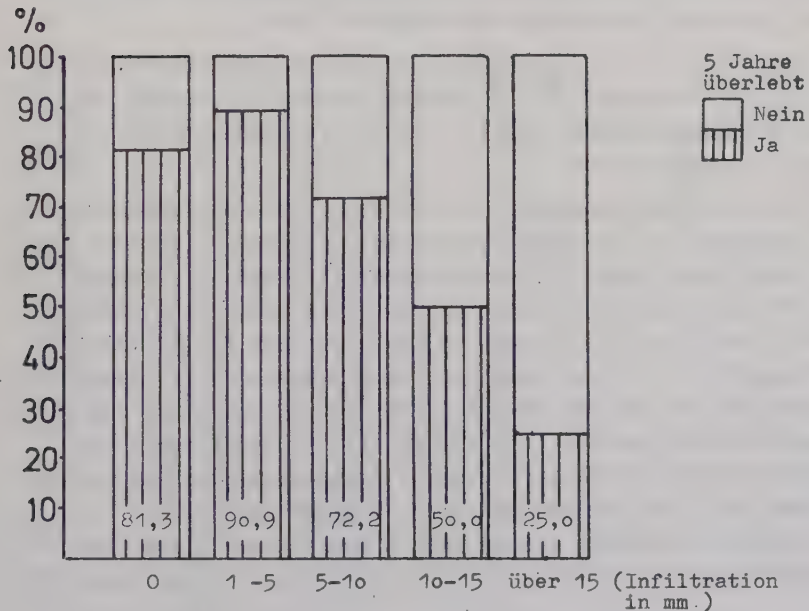


Abb.23 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe

Wurde die Infiltrationstiefe auf die größte Breite des Myometriums bezogen (Faktor I), so sank die 5-Jahres-Überlebensquote von 90,0% wenn das 1. Drittel befallen war, über 66,7% bei Ausdehnung des Tumors auf das mittlere Drittel, auf 33,3% bei Befall des äußeren Myometriumdrittels (Abb. 24).

Für den Wert 0 (Krebs auf das Endometrium beschränkt) ergab sich auch in diesem Kollektiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81,3%.

Dagegen errechnete sich wegen des etwas anders zusammengesetzten Patientenkollektivs bei der Beurteilung von Faktor II (Infiltrationstiefe bezogen auf die Sondenlänge) für den Wert 0 die von der vorstehenden abweichende Überlebensrate von 86,7%.

Keine der Patientinnen, die mit einem auf das Endometrium beschränkten Krebs 5 Jahre nicht überlebten, hat lokale oder percutane postoperative Strahlentherapie erfahren, alle waren vorbestrahlt; 2/3 zeigten Auffälligkeiten des Operationssitus. Betrachtet man das kleine Kollektiv (6 Fälle) nachbestrahlter Patientinnen, so betrug dort die 5-Jahres-Überlebensrate bei nicht wandinfiltrierendem Tumorwachstum 100%.

Zwischen den Werten 1 und 50 des Faktor II erreichte die 5-Jahres-Überlebensrate 91,7%, zwischen 50 und 100 90,9%. Sie sank bei Werten größer als 100 auf 40% ab (Abb. 25, auf dem 1% Niveau signifikant).

Auf dem 5% Niveau signifikant erwies sich die Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation des Resttumors (vgl. 3.3.2.4). Es zeigte sich, daß die 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe von Patientinnen, bei denen der Tumor des Myometrium infiltriert hatte, mit 81,0% fast so hoch war, wie die 81,3% Überlebensquote der Patientinnen mit nicht wandinfiltrierendem Tumorwachstum. Die Patientinnen, bei denen zusätzlich zur Myometriuminfiltration noch ein Befall der Zervix oder ein Tumorwachstum außerhalb des Uterus nachgewiesen worden war, hatten sehr viel schlechtere Überlebenschancen:

Bei Befall der Zervix lebten nach 5 Jahren noch 57,1%, bei Karzinomwachstum außerhalb des Uterus nur noch 25,0% (Abb. 26).

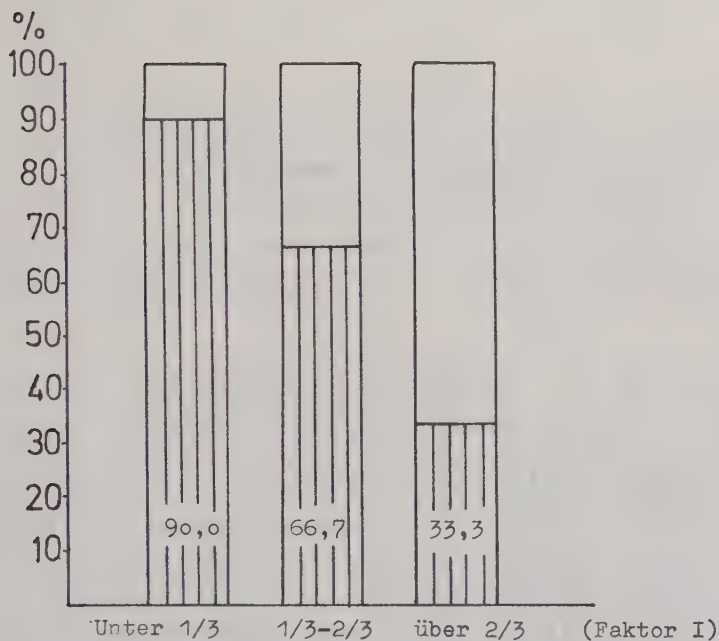


Abb.24 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von Faktor I

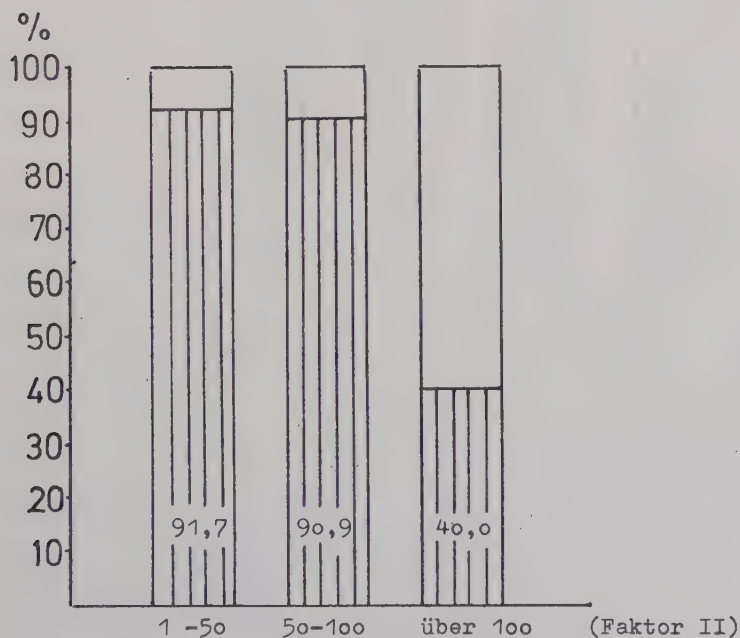
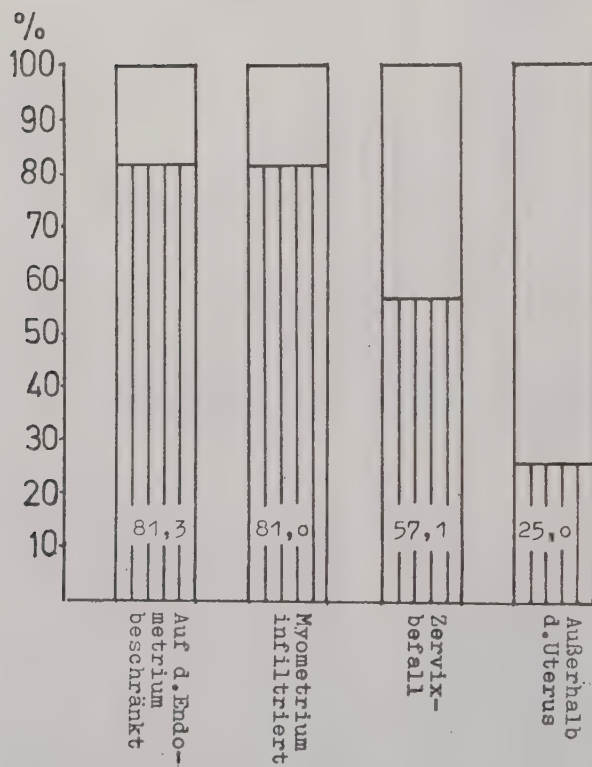


Abb.25 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von Faktor II

Abb.26 Abhängigkeit der 5-Jahres-Überlebensrate
von der Lokalisation des Resttumors



Ein Einbruch des Tumors in Lymphgefäße senkte die 5-Jahres-Überlebensrate auf 52,9% im Vergleich zu den 84,9% ohne Gefäßeinbruch signifikant (1% Niveau).

Patientinnen, bei denen im Tumorbett reichlich Entzündungszeichen vorhanden waren, überlebten zu 85,7% die an ihre Operation anschließenden 5 Jahre; bei spärlicher Entzündung nur zu 33,3%.

3.5.2.4 Aus der Verlaufsbeobachtung

Ebenso deletär für die Prognose erwies sich eine am Operationspräparat nachgewiesene ein- oder doppelseitige Metastasierung in die Ovarien. Die Aussicht, 5 Jahre zu überleben, hatten dann noch 42,9% der betroffenen Patientinnen gegenüber 84,3% der nicht betroffenen.

In postoperativen Verlauf auftretende Rezidive verminderten die 5-Jahres-Überlebensrate von 87,8% auf 16,7%. Traten Fernmetastasen auf, lebte nach 5 Jahren keine der betroffenen Patientinnen mehr (Tab. 10).

Tab. 10 Beobachtete Merkmale mit statistisch nachweisbarem
Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensrate (5-J-Ü)
(Signifikanzniveau in Klammern)

Alter 5-J-Ü (5%)	unter 50 93,3%	50-60 82,2%	60-70 77,8%	über 70 42,9%
OP-Situs 5-J-Ü (5%)	unauffällig 87,5%	auffällig 68,4%		
Verwachsungen 5-J-Ü (5%)	nein 86,1%	ja 66,7%		
Verdacht a. Metas. 5-J-Ü (1%)	nein 83,9%	ja 40,0%		
Strahlenveränd. a. Ca. 5-J-Ü (1%)	nicht/weniger 61,9%	1/2 mehr als 88,1%		
Grading 5-J-Ü (1%)	hochdiff. 88,9%	wenig diff. 85,0%	undiff. 33,3%	A'canc. 73,3%
				A'squ. 50,0%
Infiltration 5-J-Ü (1%)	0 81,3%	1-5 90,9%	5-10 72,2%	10-15 50,0%
				15 und mehr 25,0%
Faktor I 5-J-Ü (1%)	0 81,3%	1-33 90,0%	33-66 66,7%	66-100 33,3%
Faktor II 5-J-Ü (1%)	0 86,7%	1-50 91,7%	50-100 90,9%	100 und mehr 40,0%
Lokalis. Resttu. 5-J-Ü (5%)	Endom. 81,3%	Myom. 81,0%	Zervix 57,1%	Außerh. d. Uterus 25,0%
Einbruch Lymphgefäß 5-J-Ü (1%)		nein 84,9%	ja 52,9%	
Entzündung 5-J-Ü (1%)		reichlich 85,7%	spärlich 33,3%	
Ovar Metastase 5-J-Ü (1%)		nein 84,3%	ja 42,9%	
Rezidiv 5-J-Ü (1%)		nein 87,8%	ja 16,7%	
Fernmetastase 5-J-Ü (1%)		nein 87,2%	ja 0,0%	

3.6 Sterbetafeln

Die aus den Sterbetafeln nach Cutler-Ederer abgeleiteten kumulativen Überlebensraten werden in den Abbildungen in Abhängigkeit von der Zeit wiedergegeben. Dabei wird der Einfluß deutlich gemacht, den die im Vorstehenden als für die Prognose wichtig dargestellten Merkmale auf die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit hatten.

Abbildung 27 zeigt, daß die kumulative Überlebensrate bei Patientinnen, die am Operationstag noch keine 50 Jahre alt waren, nach Ablauf des ersten Jahres post operationem mit 89% gleichbleibend hoch blieb, während sie für ältere, insbesondere für Patientinnen jenseits des 70. Lebensjahres in zunehmendem Maß (bis hinab zu einem Wert von 54% nach 5 Jahren) geringer wurde.

Während Patientinnen, bei denen intraoperativ kein Verdacht auf das Vorliegen einer Metastase bestand, eine sich nur allmählich verringernde, mit Werten um 90% hohe kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu erwarten hatten, sank diese bei während der Operation geäußertem Metastasenverdacht innerhalb der ersten 5 Jahre nach dem Eingriff auf 38% ab. Besonders deutlich fiel die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei diesen Patientinnen im ersten Jahr nach der Operation ab (auf 60%) (Abb. 28).

Deutlich ausgeprägt war auch der Unterschied im Verhalten der Überlebenswahrscheinlichkeit, je nachdem, ob das Karzinom durch die Vorbestrahlung mehr als zur Hälfte getroffen worden war oder aber nicht bzw. zu weniger als 50%. Im letzteren Fall sank die kumulative Überlebensrate kontinuierlich auf 44% im 7. Beobachtungsjahr ab, im ersteren Fall blieb sie dagegen mit Werten um 90% hoch (Abb. 29).

In Abbildung 30 ist der Einfluß der Tumordifferenzierung auf die Überlebenschance dargestellt. Während sich für Patientinnen mit hochdifferenzierten Karzinomen die Überlebensrate mit 89% nach 5 Jahren annähernd so günstig entwickelte, als ob kein Karzinom im Operationspräparat nachzuweisen gewesen wäre (97% nach 5 Jahren), wurde sie für Patientinnen mit unreiferen

Abb. 27 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit vom Lebensalter am
Operationstag (in Jahren)

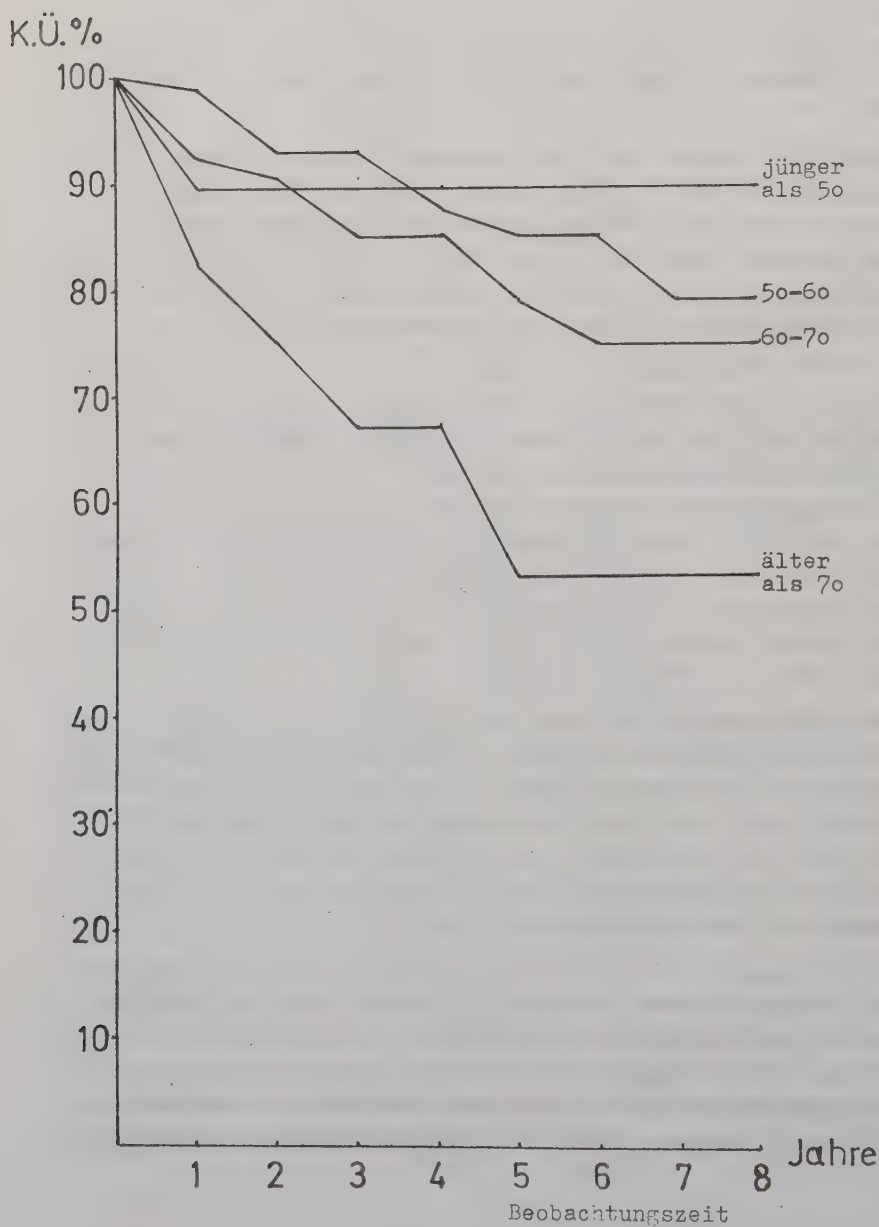


Abb.28

Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit vom intraoperativen Verdacht auf
das Vorliegen von Metastasen

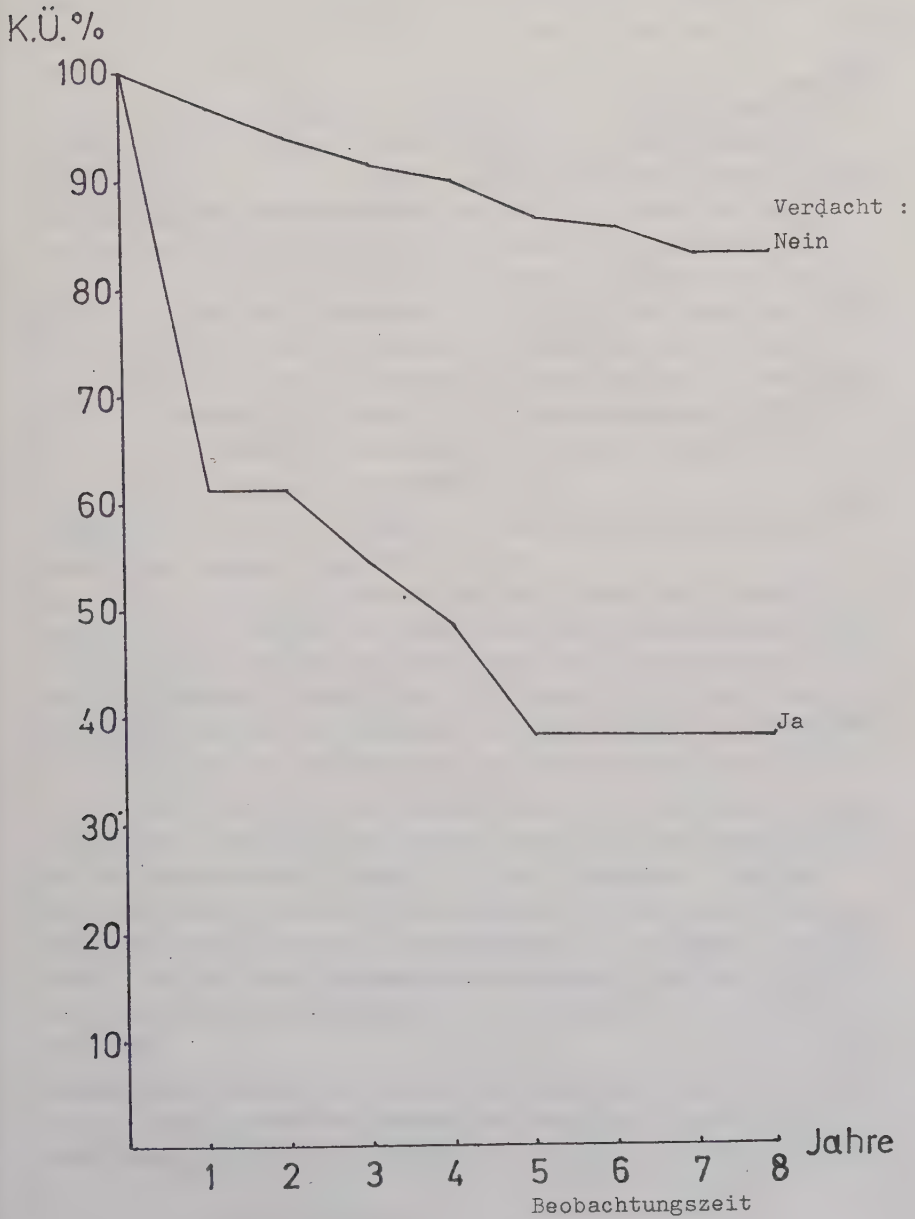
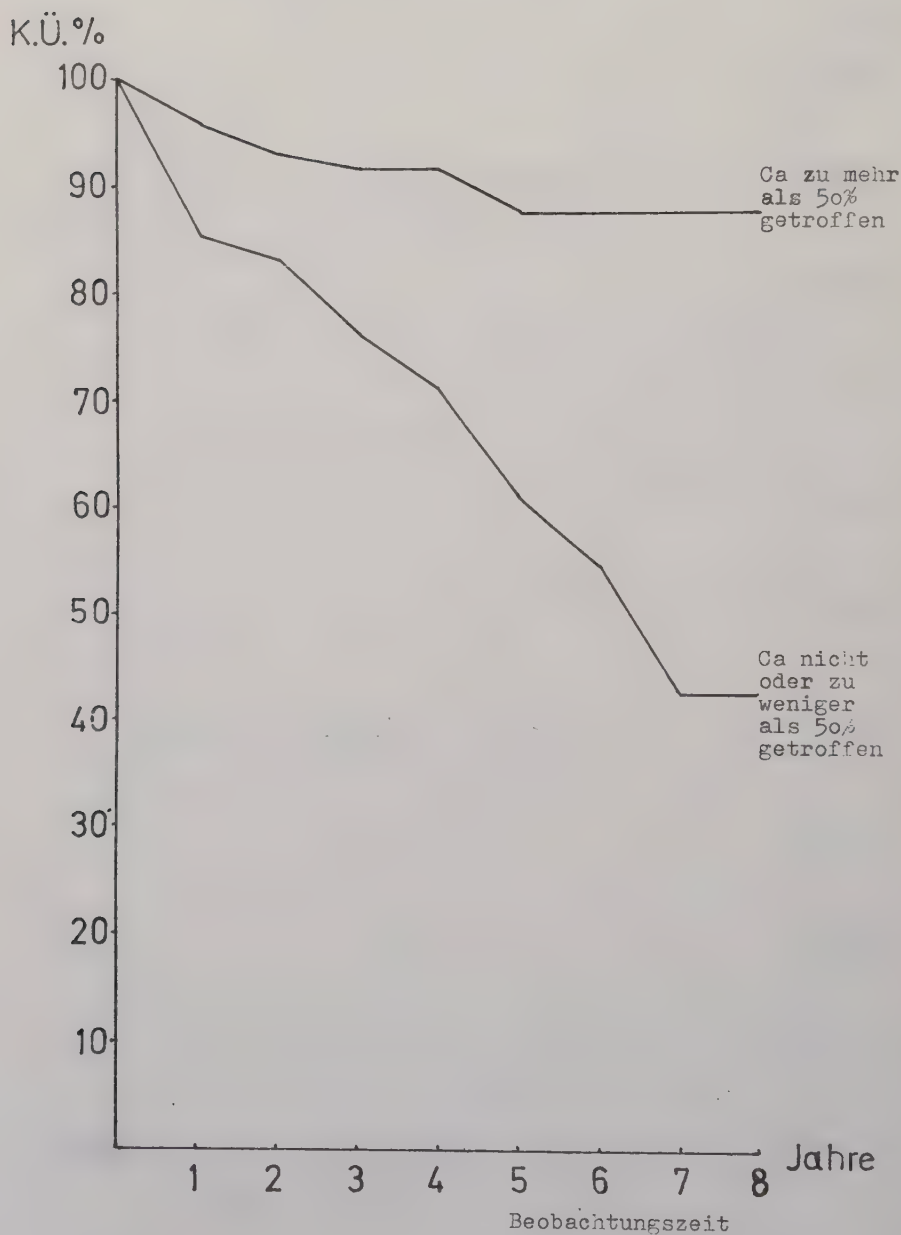


Abb. 29

Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit vom Ausmaß der Strahlenveränderungen am Karzinom



Tumorformen schnell und ausgeprägt geringer. So fiel die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen mit wenig differenziertem Karzinom bis zum 7. Beobachtungsjahr auf 62% ab, die von Patientinnen mit undifferenziertem bzw. adenosquamösem Karzinom bereits im 5. Jahr nach der Operation auf etwa 35%.

Auch die Infiltrationstiefe des Krebses beeinflusste die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit. Sie war nahezu gleichbleibend hoch (um 95%) bei oberflächlich infiltrierenden Formen und erreichte, mit zunehmendem Ausmaß der Infiltration immer steiler abfallend, extrem niedrige Werte: Während bei einer Infiltrationstiefe zwischen 5 und 10 mm die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 7 Jahre nach der Operation für die betroffene Patientin noch 83% betrug, hatte die Patientin mit einer Tumordinfiltration von 10 - 15 mm zum gleichen Zeitpunkt nur noch die Überlebenswahrscheinlichkeit von 30%, die Patientin mit einer Infiltration über 15 mm aber nur noch eine solche von 15% (Abb. 31).

Analoges gilt, wenn die Infiltrationstiefe auf die Dicke des Myometriums bezogen wird (Faktor I):

Wenn der Tumor auf das Endometrium beschränkt war (Faktor I = 0) oder das erste Drittel des Myometrium infiltriert hatte, blieb die Überlebensrate über Jahre hinweg hoch (etwa 90% nach 7 Jahren). Lag eine Invasion des mittleren Drittels vor, sank sie langsam (65% nach 7 Jahren), bei Befall des äußeren Drittels aber steil auf 16% bereits nach 6 Jahren ab (Abb. 32).

In gleicher Weise wie die Prognose (Tab. 10) beeinflusste Faktor II (Infiltrationstiefe/Sondenlänge) auch die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit. Für Werte zwischen 0 und 100 blieb sie, mäßig sinkend, über Jahre im Bereich von 90% und damit sehr hoch. Bei Werten von Faktor II, die größer als 100 waren, fiel die Überlebenswahrscheinlichkeit für die betroffenen Patientinnen gleichmäßig bis auf 28% nach 7 Jahren ab (Abb. 33).

Ausgeprägter als bei den übrigen Lokalisationen des Resttumors war der Abfall der Überlebenschance, wenn ein Tumorbefall der Zervix festgestellt werden mußte. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

Abb. 30 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad
des Tumors

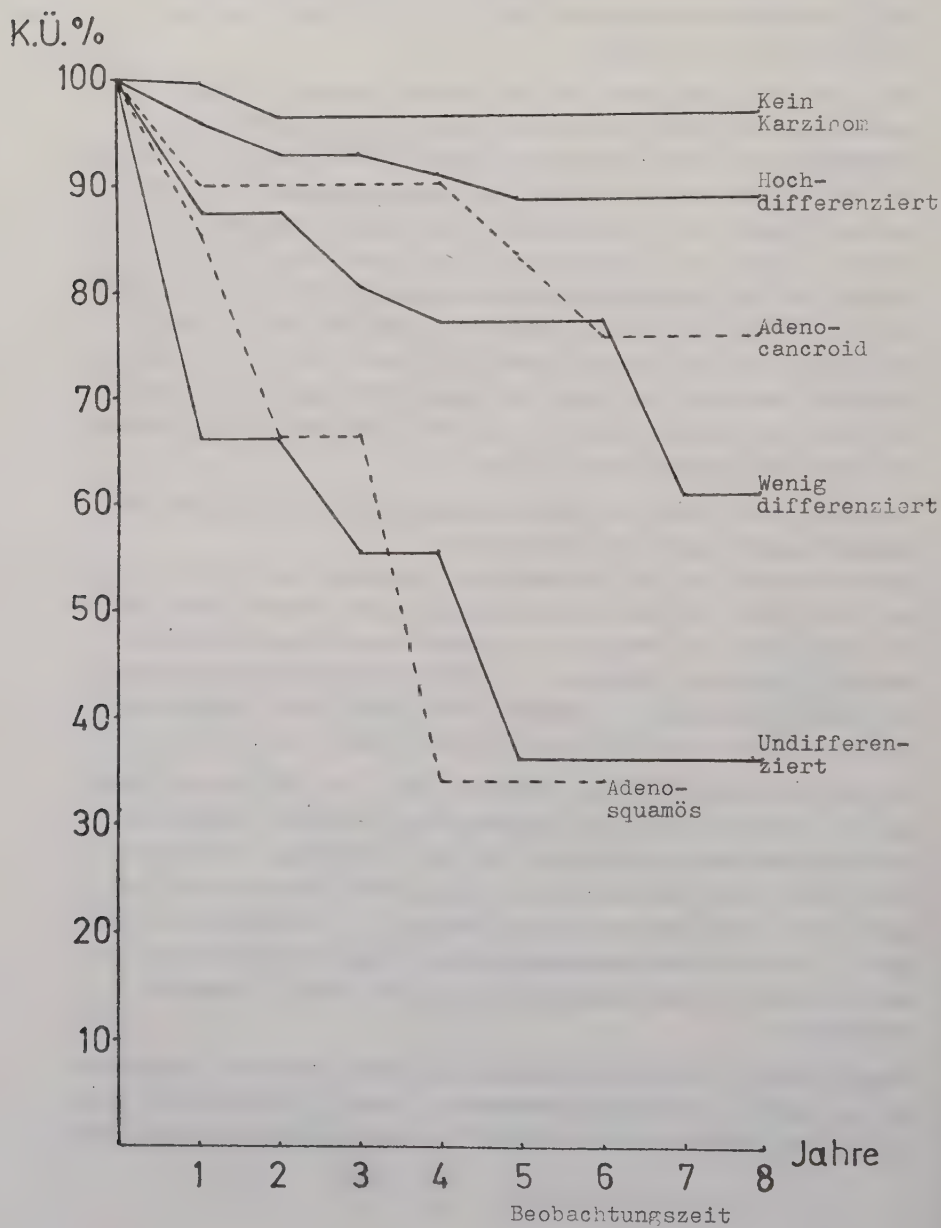


Abb. 31

Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe

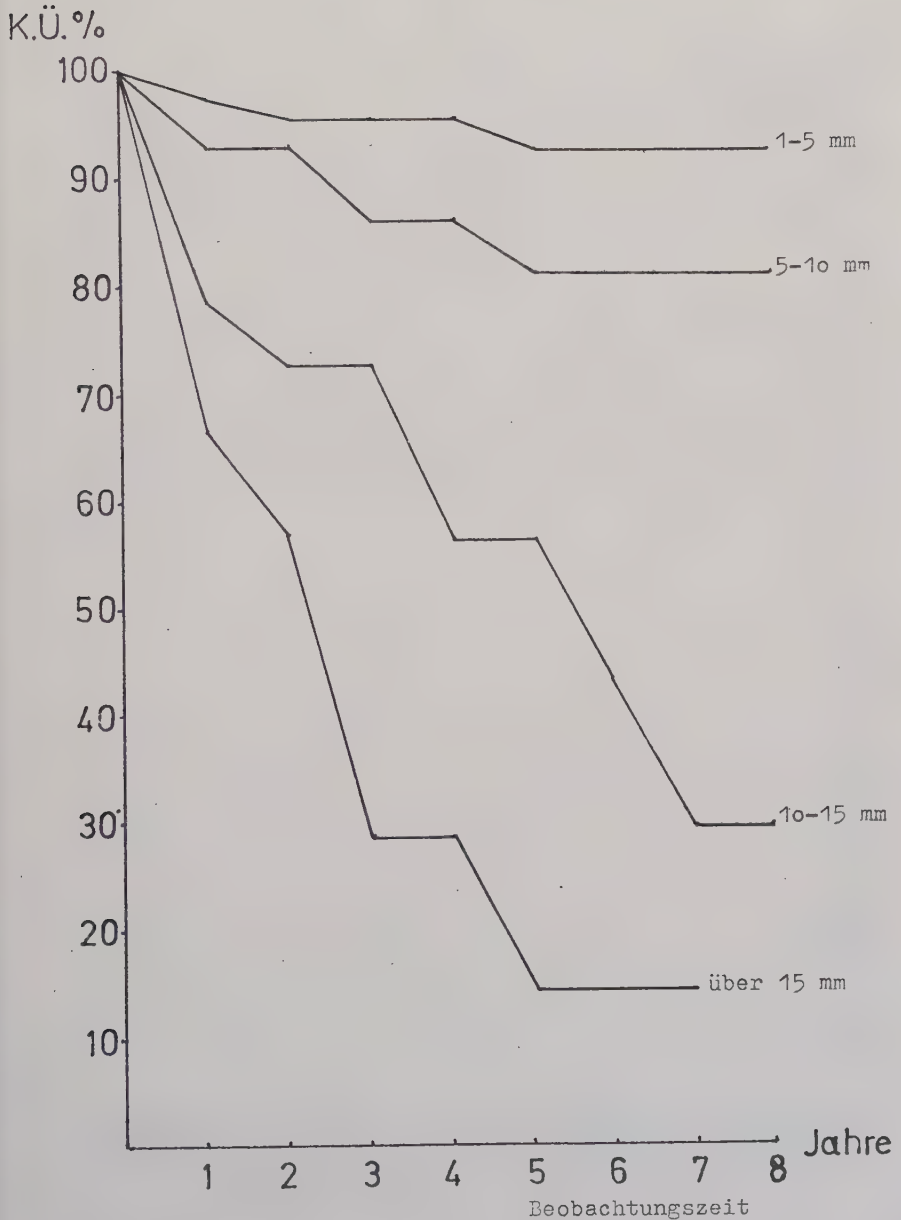
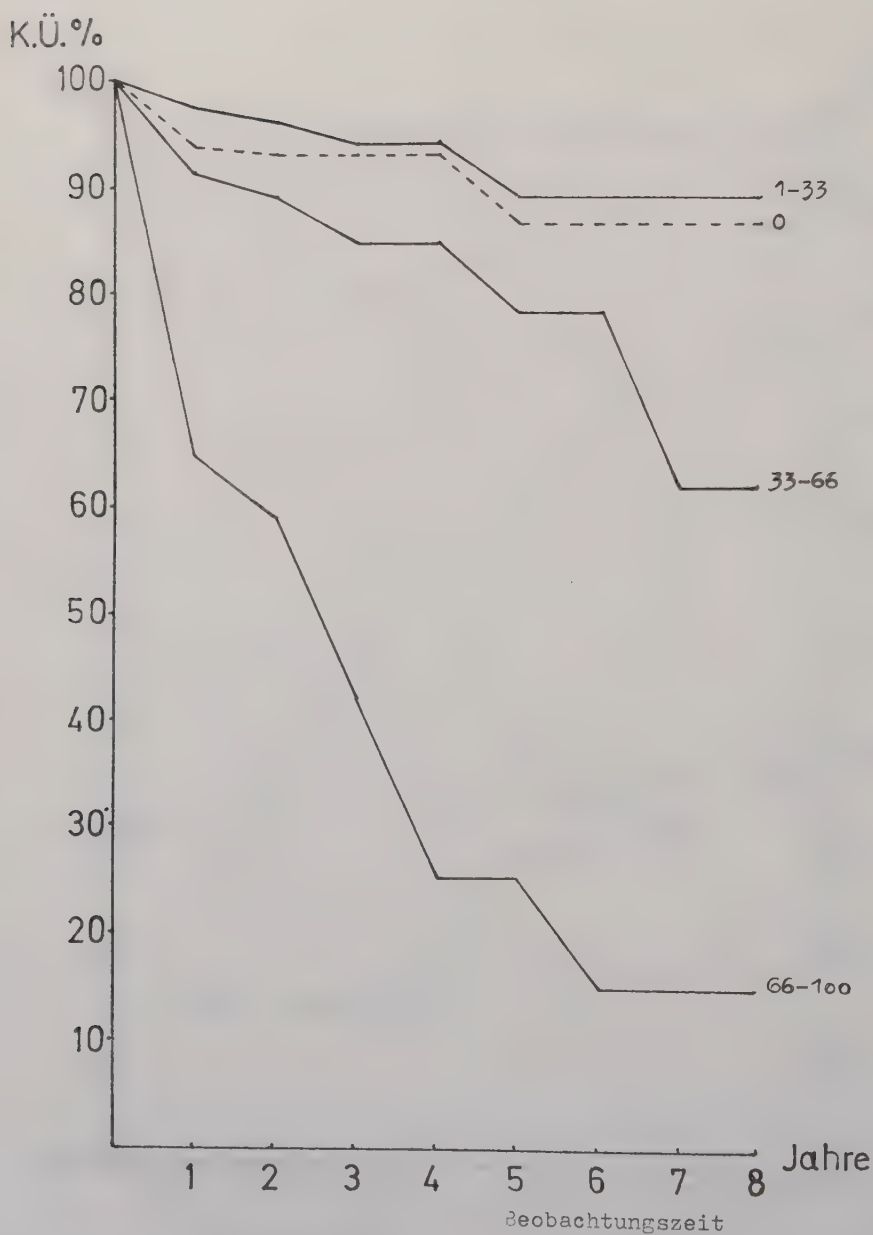


Abb. 32 Kumulative Überlebenschance (K.Ü.)
Abhängigkeit von Faktor I



scheinlichkeit war in diesen Fällen nach 4 Jahren bereits auf 71% gesunken. Bei Tumorwachstum außerhalb des Uterus erfolgte der Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit noch rascher innerhalb von 3 Jahren auf 36% (Abb. 34).

War im Operationspräparat kein Tumoreinbruch in Lymphgefäße festgestellt worden, hatten die Patientinnen auch 8 Jahre nach der Operation noch eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit (88%).

Wenn ein Tumoreinbruch in Lymphgefäße vorgelegen hatte, verringerte sich die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der entsprechenden Patientinnen während der ersten 6 Jahre nach der Operation gleichmäßig sinkend auf 48% (Abb. 35).

Für Patientinnen, bei denen nur eine spärliche Entzündung im Tumorbett nachweisbar war, fiel die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit rascher ab (auf 60% innerhalb 5 Jahren), als für diejenigen Patientinnen, die eine ausgeprägte Entzündung entwickelt hatten. Letztere hatten auch nach 8 Jahren noch eine kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 90% (Abb. 36).

Abb.33 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit von Faktor II

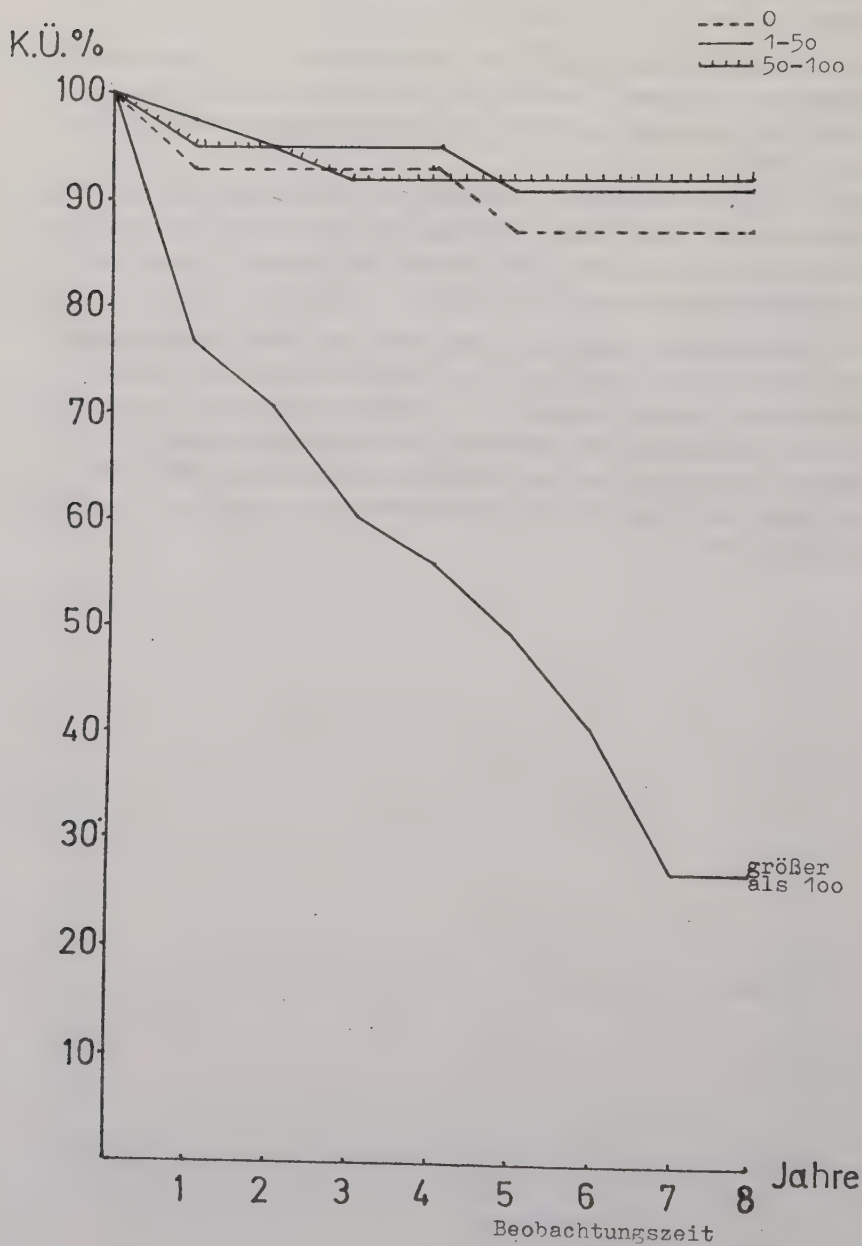


Abb. 34 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit von der Lokalisation
des Resttumors

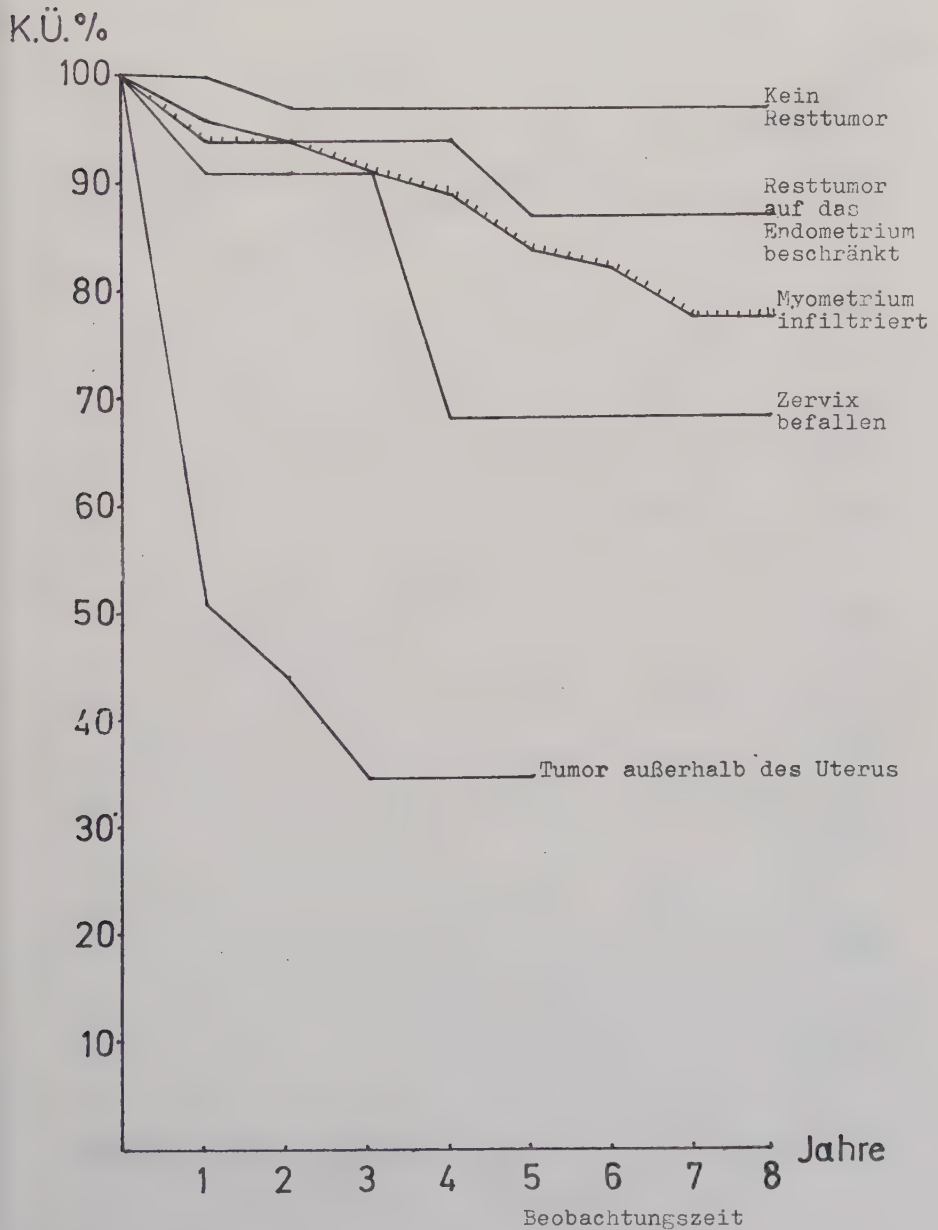


Abb.35 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit vom Tumoreinbruch
in Lymphgefäße

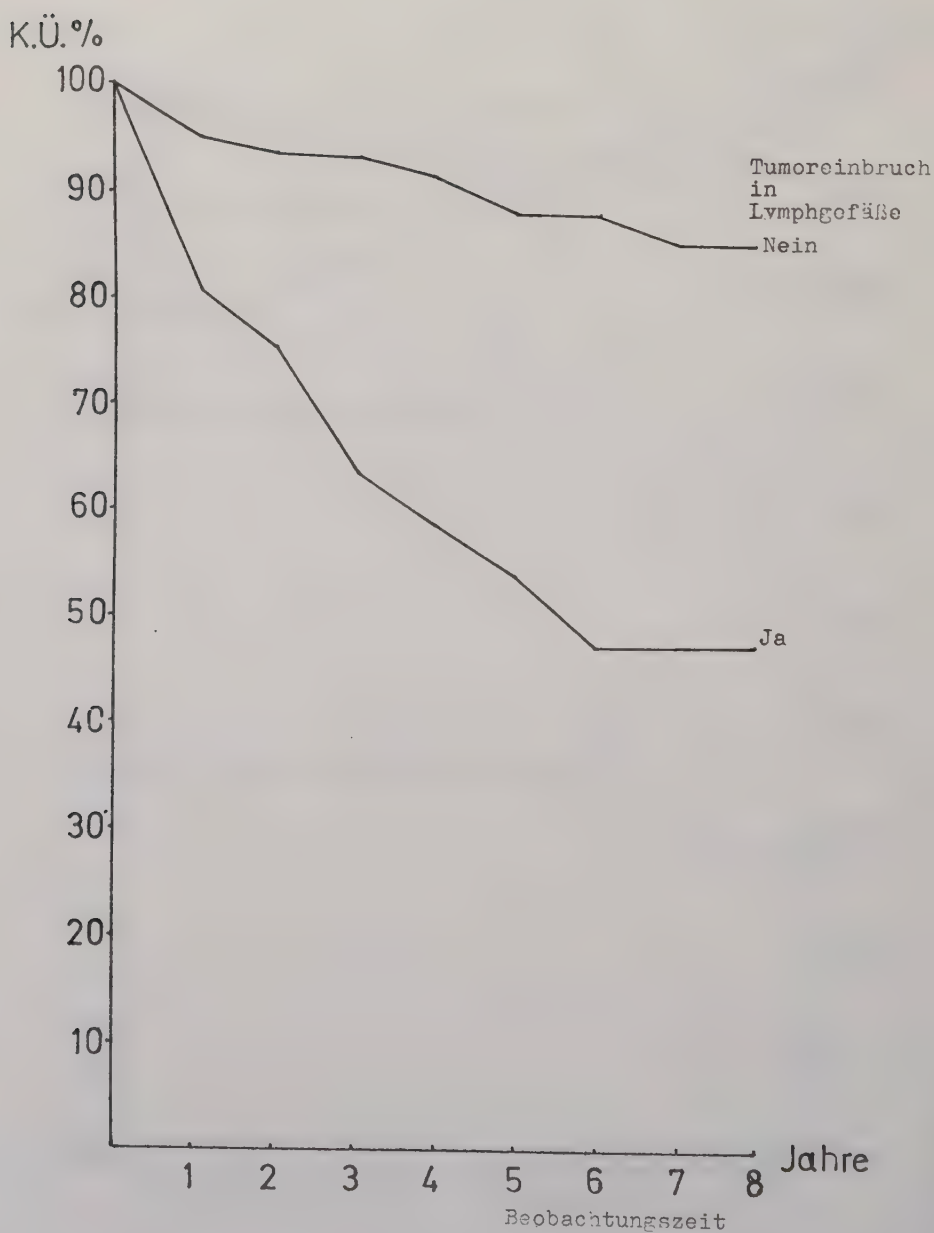
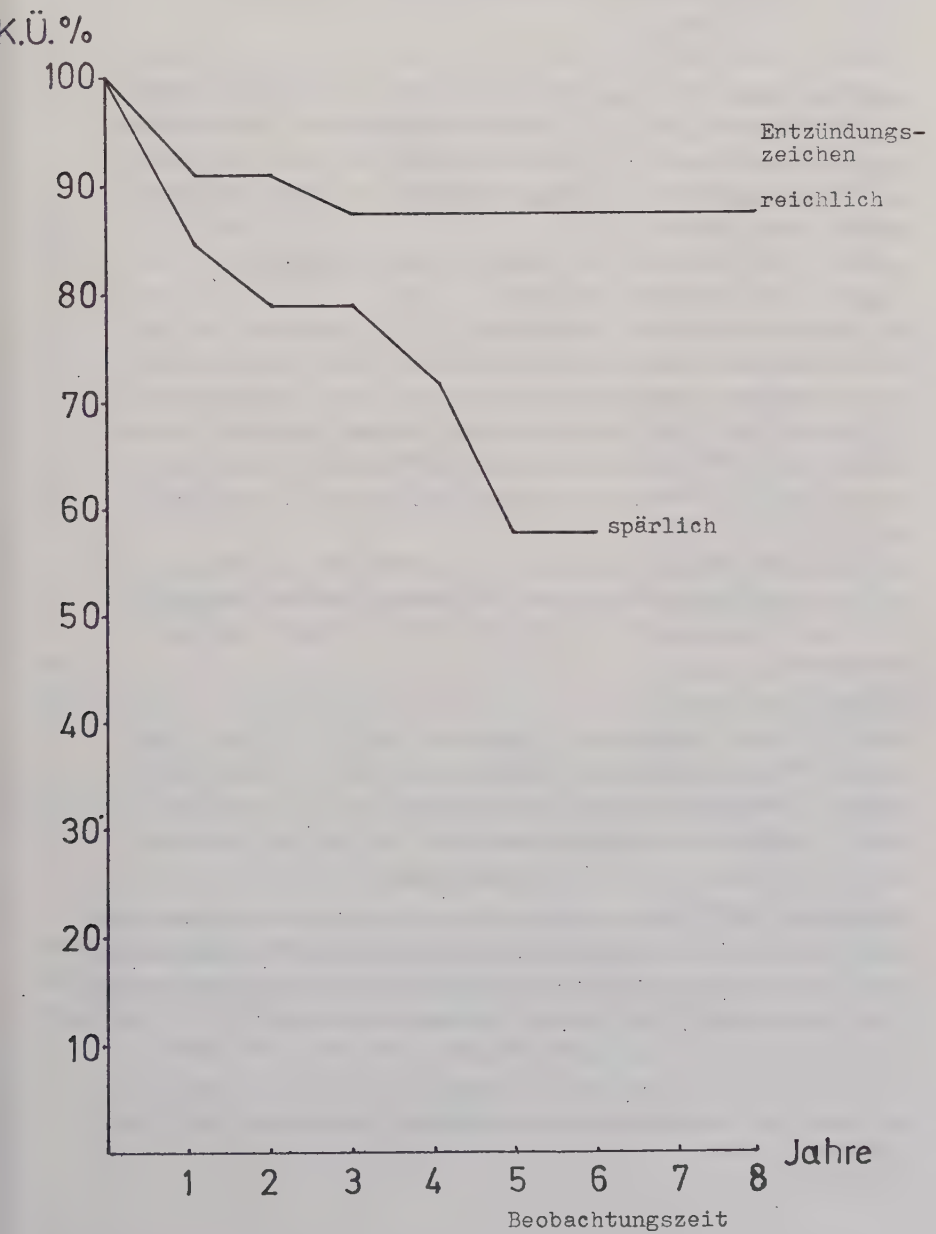


Abb.36 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (K.Ü.)
Abhängigkeit von Entzündungszeichen
im Tumorbett



4.0 DISKUSSION - LITERATURÜBERSICHT

4.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

4.1.1 Die klinischen Daten

Seit Corscaden ⁽¹⁴⁾ gibt es in der Literatur zum Endometriumkarzinom den Begriff des "Korpuskarzinom-Typs", der die Übergewichtige Patientin in höherem Lebensalter mit Diabetes mellitus, Hochdruck, niedriger Parität und verspäteter Menopause kennzeichnen soll.

Auch die Patientinnen des vorgestellten Krankenguts lassen Aspekte dieses "Typs" erkennen.

So liegen die Angaben zu Lebensalter und Zeitpunkt von Menarche und Menopause in Größenordnungen, die den von zahlreichen Autoren angegebenen etwa entsprechen (Übersicht 1). Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß durch die Beschränkung der vorgelegten Arbeit auf operativ behandelte Patientinnen ein relativ niedriges Durchschnittsalter zu erwarten ist.

Im Vergleich hierzu lag das Alter bei den von Lochmüller ⁽⁶⁵⁾ mitgeteilten Patientinnen bei 61 Jahren. Hierbei handelte es sich sowohl um operativ, als auch um radiologisch behandelte Erkrankte.

Ein Menopausenalter jenseits des 48. Lebensjahrs kann heute nicht mehr als ungewöhnlich angesehen werden ⁽⁴⁹⁾. So gibt Käser ⁽⁴⁹⁾ als durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Menopause bei einem Basler Normalkollektiv 51,4 Jahre an. Von einer verspäteten Menopause kann also bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht die Rede sein ^(89, 101).

Eine große Zahl von Autoren finden bei den von ihnen beschriebenen Endometriumkarzinom-Patientinnen gehäuft Übergewichtigkeit, wobei allerdings nicht einheitlich definiert ist, ab welchem Körpergewicht von Adipositas gesprochen wird ^(14, 19, 30, 44, 54, 55, 64, 65, 68, 89, 92, 100, 101, 103, 107, 109);

Davis ⁽¹⁹⁾ gibt als Durchschnittsgewicht 69,9 kg an, was etwa dem beim hier untersuchten Patientengut ermittelten Wert entspricht.

Übersicht 1		Alter - Menarche - Menopause (in Jahren)			Autor
Alter		Menarche	Menopause		
MW-HG	% ä.50		MW-HG	%post	
55,1				48,8	Mahle, 1923 (70)
	51-60				Lindsay, 1927 (61)
	50-59		52-54		Corscaden, 1947 (14)
57,4	60-64 81,2		48,5	73,9	Taylor, 1947 (99)
	50-60 81		56,4		Henriksen, 1959 (41)
61	87		49,6	85	Waterman, 1952 (105)
	50-59			80	Randall, 1956 (85)
57	82,3				Parson, 1959 (83)
61,3		14-15	49-51		Weber, 1961 (107)
	56-60		46-50		Thiede, 1962 (100)
56,9				76,4	Davis, 1964 (19)
55,7	51-60				Renning, 1964 (86)
	50-59 84				Christopherson, 1965 (13)
57,2		13,5	49,5		Wynder, 1966 (109)
58,1	50-59	14,7	48,9		Linz, 1966 (62)
	51-60				Wade, 1967 (104)
59,2					McLeanMorris, 1969 (73)
	50-59				Dallenbach-Hellweg 1970 (17)
60,1		14,8		82,4	Grube, 1971 (30)
61,0					Lochmüller, 1972 (65)
62,5	56-60 92,8			90	Scholtes, 1972 (92)
	55-59	14,7	50,2		Husslein, 1974 (44)
63,6	55-59		50,4		Schindler, 1974 (89)
59,3	50-59				Keller, 1974 (51)
58,7	55-60 87	13,9	50,3	69,9	I.UFK München 1970-1977

(MW=Mittelwert; HG=Häufigkeitsgipfel; %ä.50=prozentualer Anteil an Patientinnen jenseits des 50. Lebensjahres;
 %post=prozentualer Anteil Patientinnen in der Postmenopause)

Gegenüber den von Lochmüller ⁽⁶⁵⁾ für die Jahre 1948-1969 ermittelten 6,1% Diabetikerinnen unter den Endometriumkarzinom-Patientinnen der I. UFK München hat sich der Anteil in den Jahren 1970 - 1977 mehr als verdoppelt (13,9%), was mit einer allgemeinen Zunahme der Zuckerkrankheit in Zusammenhang zu bringen sein dürfte ⁽⁴⁴⁾. Dieser Wert liegt immer noch unter den von Schindler ⁽⁸⁹⁾ an einem Vergleichskollektiv nicht am Endometriumkarzinom erkrankter Frauen entsprechenden Alters ermittelten 15,3% und somit innerhalb der Norm.

Ein Hypertonus, am vorgestellten Kollektiv in 16,7% gefunden, wird in der Literatur als häufiger auftretend beschrieben (Übersicht 2).

Übersicht 2 Diabetes mellitus - Hypertonus (alle Angaben in %)

Diabetes	Hypertonus	
8,1	37	Watermann, 1952 (105)
7		Kottmeier, 1959 (54)
6,6	45,2	Weber, 1961 (107)
9	42	Thiede, 1962 (100)
6,4	35,6	Davis, 1964 (19)
13	17	Anderson, 1965 (1)
4,4	28,3	Linz, 1966 (62)
9		Grube, 1971 (30)
6,1		Lochmüller, 1972 (65)
10,5	34,1	Scholtes, 1972 (92)
11,1		Husslein, 1974 (44)
38,6	57	Schindler, 1974 (89)
(15,3	32,3	Vergleichskollektiv)
13,9	16,7	<u>I. UFK München 1970-1977</u>

Bestätigt werden kann die häufig beschriebene relative Unfruchtbarkeit bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die sich in erhöhter Nulliparität, gehäuften Aborten (99,107,109) und geringer Kinderzahl äußert und allgemein als Hinweis auf eine endokrine Dysregulation interpretiert wird (68,109) (Übersicht 3).

Übersicht 3	Parität	(in ‰)
Nulliparae	mittl. Kinderzahl	
33,8	2,4	Mahle, 1923 (70)
38,6		Corscaden, 1947 (14)
35,4		Taylor, 1947 (99)
33	2,7	Henriksen, 1950 (41)
33		Waterman, 1952 (105)
27,6		Weber, 1961 (107)
26		Thiede, 1962 (100)
33	2,05	Tweeddale, 1964 (102)
41,3		Davis, 1964 (19)
28		Nahhas, 1971 (77)
33,3	2,1	I. UFK München 1970-1977

Die Eigenschaften des "Korpuskarzinom-Typs" sind also mit Einschränkungen auch bei den Patientinnen der vorliegenden Arbeit anzutreffen.

Doch sie sind für das Endometriumkarzinom nicht spezifisch, denn es darf nicht übersehen werden:

Diese Merkmale sind "unter 1000 Frauen über 50 Jahren häufig zu finden, jedoch nur eine hat ein Korpuskarzinom" (Lochmüller⁽⁶⁵⁾).

4.1.2 Befunde am Operationspräparat

Die adenomatöse Hyperplasie des Endometriums wird als Vorläufer des Endometriumkarzinoms angesehen (9,15,24,31,32,34,37,38,40,79). Bamforth⁽⁴⁾ findet bei 21% gleichzeitig zum Karzinom diese Hyperplasie des Endometriums, ein im Vergleich zu den in der vorliegenden Arbeit gefundenen 81,9% niedriger Wert, der mit der unterschiedlich intensiven histologischen Aufarbeitung zu erklären sein dürfte.

Umstritten ist, ob ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen Endometriose und Endometriumkarzinom bestehen kann. Johnson⁽⁴⁷⁾ sieht bei Karzinompatientinnen eine geringere Endometriose-Inzidenz, Giammalvo⁽²⁷⁾ eine höhere.

Auffallend ist, daß am vorgestellten Material erheblich mehr Endometrioseherde gefunden wurden (85,2%), als üblicherweise beschrieben wird. Das könnte darauf zurückzuführen sein, daß Befunde dieser Art zum großen Teil vom Aufwand der histologischen Aufarbeitung (Zahl der Schnitte) abhängen. Auch kleine Endometrioseherde werden erfaßt, wenn viele Präparate durchmustert werden. Analoges gilt für die Häufigkeit von Myomen (Übersicht 4).

Übersicht 4 Polypen - Endometriose - Myome (in %)

Polyp	Endometr.	Myom
		35,4 Mahle, 1923, (70)
26		22 Henriksen, 1950 (41)
	20	24 Javert, 1956 (45)
	33 (18)*	Giammalvo, 1958 (27)
	16 (28)*	Johnson, 1961 (47)
8,5		23,9 Weber, 1961 (107)
6		28 Thiede, 1962 (100)
4,2	27	28 Davis, 1964 (19)
		11,8 Anderson, 1965 (1)
11,4		20 Linz, 1966 (62)
		9,2 Grube, 1971 (30)
	19,4	Greenwood, 1976 (29)
20,4	85,2	42,1 I.UFK München 1970-1977

*Vergleichskollektiv ohne Karzinom

Eine Koinzidenz von Endometriumkarzinom und Tubenveränderungen, die auch bei einem Teil der hier besprochenen Patientinnen vorliegt, ist in der Literatur bekannt. Moore (75) findet bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom in 6 von 14 Fällen proliferative Veränderungen der Tubenschleimhaut und stellt einen Zusammenhang zur Salpingitis her. G. Dallenbach-Hellweg (16,18) dagegen führt die von ihr bei entsprechenden Patientinnen vorgefundene atypische Hyperplasie der Tubenschleimhaut auf deren Stimulierbarkeit durch Östrogen zurück, die sie mit dem Endometrium gemeinsam habe und folgert daraus eine Bedeutung des Östrogens für die Karzinomgenese am Endometrium. Die-

se wird von einer Reihe von Autoren aber bestritten (11,28,58). Tatra (98), McLeanMorris (73) und Wade (104) stellen eine Zunahme undifferenzierter Tumorformen bei der älteren Patientin fest. Auch am vorliegenden Material ist diese Tendenz andeutungsweise erkennbar. Sie ist aber nicht statistisch abzusichern. Insbesondere das adenosquamöse Karzinom, das zu den undifferenzierten Formen gerechnet werden muß, tritt hier in einem früheren Lebensalter auf, als dies im Schrifttum beschrieben ist (48).

Hier ist bezüglich der Vergleichbarkeit als Hindernis zu bemerken, daß in der Literatur das histologische Grading nicht immer nach identischen Kriterien durchgeführt ist. So wird häufig zwischen adenosquamösem Karzinom und Adenocarcinoid nicht differenziert, was bei dem unterschiedlichen Verhalten dieser Krebstypen zu Mißverständnissen führen kann.

Einigkeit und Übereinstimmung mit dem vorgelegten Material herrschen über die Tatsache, daß reife Karzinome in der Regel geringere Myometriuminvasionstiefe zeigen, als entdifferenzierte Formen (3,54,55,60,97,98).

4.1.3 Verlauf

Lokalrezidive sollen, was hier nicht bewiesen werden konnte, durch die präoperative Bestrahlung in ihrer Häufigkeit reduziert werden (20,35,73).

Auffällig ist, daß für das Auftreten lokaler Rezidive weder das klinische Stadium, noch die Tumorreife von Bedeutung ist. Die fortgeschrittene Myometriuminfiltration ist beim vorgestellten Krankengut ebenso mit einer erhöhten Rezidivrate verknüpft, wie das Merkmal "kleiner Uterus". Es bleibt zu prüfen, inwieweit ein kleiner Uterus mit seiner hohen Wahrscheinlichkeit der fortgeschrittenen Wandinfiltration zum Lokalrezidiv prädisponiert.

Die Tendenz des Tumors, Metastasen zu setzen, wird, in Übereinstimmung mit den oben dargestellten Ergebnissen, als von

der Tumorausdehnung (64,83) und der Tumordifferenzierung (55, 94,97) abhängig beschrieben.

Dabei wird die hohe Metastasenfrequenz mancher "Karzinome mit squamösen Anteilen", die wohl den adenosquamösen Karzinomen entsprechen, herausgestellt, wie sie mit 28,6% Fernmetastasen auch am vorgestellten Krankengut auffällig ist.

4.1.4 Prognose

Ein Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom wird durch die oben erwähnte uneinheitliche histologische Einteilung ebenso erschwert, wie durch die Existenz alternativer klinischer Stadieneinteilungen, die vor der FIGO-Einteilung zur Anwendung kommen (36). Ferner ist ein Vergleich bezüglich des Alters unterschiedlich geschichteter Kontingente unsinnig und ohne Aussage (66), ebenso, wie eine Gegenüberstellung unkorrigierter und korrigierter 5-Jahres-Überlebensraten (73). Denn Alter (73) und Begleitkrankheiten beeinflussen allein schon die Überlebensquote: 6 - 8, 2% der Patientinnen sterben binnen 5 Jahren an interkurrenten Erkrankungen (55); 8,7% des maßgeblichen Teilkollektivs der vorliegenden Arbeit.

Deshalb will Übersicht 5 nur einen grob orientierenden Überblick über die "Heilungsergebnisse" beim Endometriumkarzinom geben, wobei nur vergleichbare therapeutische Ansätze berücksichtigt werden.

Übersicht 5 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von
Tumordifferenzierung und klinischem Stadium
(in %)

Stadium			Tumordifferenzierung			
Ia	Ib	II	reif	mittel	unreif	
			61	59,4	33	Waterman, 1952 (105)
71		44				Kottmeier 1969 (55)
78		71,4	80	72	38	McLean Morris, 1969 (73)
77		60				Boronow, 1969 (8)
81,5	71,2	36,4				Frick, 1973 (26)
83		68				Park, 1974 (82)
71,9		49,7				Annual Report, FIGO 1976 (56)
83	79	75				Malkasian, 1978 (71)
79,7	86,4	66,7	88,9	85	33,3	I. UFK München, 1970- 1977

Die absoluten Überlebensquoten unterliegen mannigfaltigen, die Vergleichbarkeit störenden Faktoren. Deshalb erscheint eine Aufstellung derjenigen Parameter, die von den verschiedenen Autoren als relevant bzw. unbedeutend für die Prognose erachtet werden, sinnvoller.

In einigen Arbeiten wird die Abhängigkeit der Prognose vom Lebensalter der Patientin betont (6,22,46,65,77,82,92,94,98,100), besonders dann, wenn es zum Zeitpunkt der Operation unter dem 40. Lebensjahr liegt (52,95): Alte Patientinnen haben eine schlechtere Überlebenschance als junge.

Mit einer Ausnahme (90) einheitlich, wird im Schrifttum die sich mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors verschlechternde Prognose beschrieben (1,5,8,33,46,50,51,55,57,63,70,73,77,82,85,86,94,98,99,100,104,105). Dabei wird, wenn in älteren Arbeiten nicht zwischen Adenocarcinom und adenosquamosen Karzinom unterschieden wird, die Dignität der Krebse mit squamosen Anteilen widersprüchlich dargestellt.

Dabei dürften die im Schrifttum dargestellten Krebse mit squamösen Anteilen, die eine relativ gute Prognose aufweisen, dem von Herxheimer ⁽⁴²⁾ 1907 beschriebenen Adenoakanthom (=Adenocarcinoid) entsprechen ^(59,80), die davon abweichenden mit schlechter Prognose aber dem adenosquamösen Typ ^(10,12,80).

Blaustein ⁽⁷⁾ beschreibt in seiner "Pathology of the Female Genital Tract" die im Vergleich zum Adenocarcinoid sehr viel schlechtere Prognose des adenosquamösen Karzinoms, wie sie auch an Hand des hier vorgestellten Patientenguts aufgezeigt werden kann. Eine Reihe neuerer Arbeiten bestätigen diese Befunde.

Eine lebhafte Entzündung im Tumorbett erkannte Feldweg ⁽²³⁾ bereits 1935 (ohne allerdings zwischen den Karzinomen des Endometriums und der Zervix zu unterscheiden) als prognostisch günstiges Zeichen. Daß sich der prognostisch günstige Einfluß einer ausgeprägten entzündlichen Reaktion auch am hier vorgestellten Krankengut bestätigen läßt, dürfte nicht zuletzt daran liegen, daß die lebhafte Entzündung bei diesem Krankengut mit dem nicht wandinfiltrierenden Wachstum korreliert ist.

Das auf das Endometrium beschränkte Karzinom aber ist mit einer hohen 5-Jahres-Überlebensrate verbunden.

Daneben ist zu berücksichtigen, daß der Faktor "Entzündung" bei einem Patientenkollektiv, das auch radiologisch behandelt wurde, mit Vorsicht zu bewerten ist.

Häufig belegt ist, daß die Prognose parallel zum Ausmaß der Infiltration des Myometriums durch den Tumor schlechter wird ^(5,19,25,33,35,57,60,69,71,77,78,82,83, 86, 98). Das entspricht den Befunden am hier vorgestellten Patientengut.

Die 5-Jahres-Überlebensrate hat ihr Maximum beim durch die Vorbestrahlung nicht mehr vorhandenen Resttumor ⁽⁹¹⁾.

Sie nimmt mit der Ausdehnung des Tumors über das Cavum uteri hinaus auf Zervix und/oder extrauterine Regionen des kleinen Beckens ab ^(20,25,33,46,60,73,82,86,98,99,104).

Dementsprechend hat die klinische Stadieneinteilung, sofern in sie der Grad der Tumorausdehnung eingeht, wie es bei nahezu allen Einteilungssystemen der Fall ist, Aussagekraft für

die Prognose (2,6,8,19,35,51,55,73,77,78,85,86).

Die Beschränkung der vorliegenden Arbeit auf Fälle der Stadien I und II und der damit verbundene Wegfall der Stadien mit drastisch schlechter Prognose, bringt es mit sich, daß ein Einfluß der Stadieneinteilung auf die Überlebenschance am beschriebenen Krankengut statistisch nicht zu erhärten ist. Allerdings lassen sich die für Stadium II geringeren Lebensaussichten aufzeigen.

Gusberg^(33,35) betont in der von ihm vorgeschlagenen Stadieneinteilung den Einfluß der Uterusgröße auf die Prognose, den auch einige andere Autoren bestätigen^(1,99,100). Ein großer Uterus sei mit schlechter Überlebensquote verbunden. Die Sondenlänge, die auch als Maß der Uteruslänge gelten darf, wird von der FIGO bei der Unterteilung des klinischen Stadium I in Ia (Sondenlänge unter 8 cm) und Ib (Sondenlänge über 8 cm) berücksichtigt und von Kottmeier⁽⁵⁵⁾ und Shapiro⁽⁹⁴⁾, allerdings in einer von der FIGO abweichenden Klassifikation der Länge, als prognostisch relevant bestätigt.

Am hier untersuchten Krankengut können diese Abhängigkeiten nicht verifiziert werden. Patientinnen des Stadium I mit einer Sondenlänge unter 8 cm haben, im Widerspruch zu der zu erwartenden besseren, sogar eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate, als solche mit Sondenlängen über 8 cm (Tab. 9).

Entsprechend hat die Patientin mit großem Uterus beim vorgestellten Krankengut eine bessere Prognose, als die mit kleinem Uterus (Tab. 9).

Auch Wade⁽¹⁰⁴⁾, McLeanMorris⁽⁷³⁾, Nahhas⁽⁷⁷⁾ und Malkasian⁽⁷¹⁾ können keinen Zusammenhang zwischen großem Uterus und schlechter Prognose erkennen.

Angesichts dieser Tatsachen erscheint die von der FIGO vorgenommene Zuordnung des großen Uterus (Sondenlänge über 8 cm) zum prognostisch ungünstigeren klinischen Stadium Ib fragwürdig.

Vielmehr regen die zitierten Arbeiten und die vorliegenden Ergebnisse zu der Überlegung an, ob es nicht sinnvoller ist, bei operierten Patientinnen die Abgrenzung eines prognostisch günstigeren von einem ungünstigeren Stadium innerhalb des klinischen Stadium I gerade in umgekehrter Weise vorzunehmen, als es die FIGO vorschlägt:

Der große Uterus (Sondenzlänge über 8 cm) sollte als prognostisch günstiges Zeichen gewertet werden ("Ia"), der kleine Uterus (Sondenzlänge unter 8 cm) dagegen als ungünstigeres Zeichen ("Ib").

Die Feststellung von Thiede (100), daß die Parität, Körpergewicht, das Vorhandensein von Myomen und das Alter zum Zeitpunkt der Menopause ohne Einfluß auf die Prognose sind, deckt sich mit den dargestellten Ergebnissen ebenso, wie die von Boronow (8) konstatierte bessere Überlebenschance der Patientin, die sich zum Tage der Operation nicht in der Menopause befindet (vgl. Tab. 9). Statistisch zu beweisen ist sie allerdings nicht.

Boronow (8), Schmitz (90) und Nolan (78) postulieren eine Verbesserung der Überlebenschancen durch die Vorbestrahlung mit Radiumeinlagen.

Auch die Ergebnisse dieser Arbeit (70% 5-Jahres-Überlebensrate ohne, gegenüber 81,9% mit Vorbestrahlung) weisen in diese Richtung. Der statistische Nachweis ist allerdings nicht zu führen.

Manche Autoren finden eine Abhängigkeit der Prognose von der therapeutisch präoperativ verabreichten Strahlendosis (8,73) die bei den vorgestellten Fällen deshalb nicht zu bemerken ist, weil sie erst bei höheren Strahlendosen eine Rolle zu spielen beginnt, als hier üblicherweise zur Anwendung kommen.

Auffälligkeiten des Operationssitus haben sich beim besprochenen Krankengut als für die Überlebensquote von Bedeutung erwiesen.

Vergleichbares berichten Henriksen (41), der eine vorhandene Pyometra, Boronow (8), der die Perforation des Uterus und Lindgren (60), der außer der Perforation noch die Unmöglichkeit, den Tumor im Gesunden zu entfernen als ungünstiges Kriterium herausstellt.

Die dargestellte drastische Reduktion der Überlebenaussichten für Patientinnen mit lokalen Rezidiven und Metastasen ist für die Rezidive von Stander (96) und Methfessel (74), für Ovarialmetastasen von Gusberg (33) und Lindgren (60) belegt.

4.2 Abhängigkeiten prognostischer Faktoren

4.2.1 Tumordifferenzierung

Betrachtet man alle für die Prognose als wichtig dargestellten Faktoren im Zusammenhang und in Hinsicht auf ihre wechselseitige Bedingtheit, so fällt die herausragende Bedeutung der Tumordifferenzierung auf. Denn, abgesehen davon, daß die Tumorreife unmittelbaren Einfluß auf die Überlebensaussichten hat, wirkt sie auch entscheidend auf die Lokalisation des Resttumors, die Infiltrationstiefe nebst abgeleiteten Faktoren und die Häufigkeit von Fernmetastasen und Lymphgefäßeinbrüchen ein, die ihrerseits wieder unmittelbar und mittelbar prognostische Relevanz besitzen (Abb. 37).

4.2.2 Strahlentherapie

Die präoperative Strahlentherapie und die durch sie bewirkten Strahlenveränderungen am Karzinom beeinflußt indirekt und, wenn auch nicht statistisch beweisbar, direkt die Prognose: Die Radiumvorbehandlung vermindert die Häufigkeit von Tumoreinbrüchen in das Lymphgefäßsystem, was nach Ansicht einiger Autoren ^(33,91) über einen strahlenbedingten Verschuß der Lymphspalten erklärt werden kann.

Darüberhinaus zeigen vorbestrahlte Patientinnen häufiger keine Restkarzinome im Operationspräparat oder die prognostisch günstigeren, gering ausgedehnten bzw. auf das Endometrium beschränkten Tumoren.

Letztere sind im vorgestellten Kollektiv mit einer etwas schlechteren Überlebensrate verknüpft, als die oberflächlich wandinfiltrierenden Krebse (Abb. 23).

Man könnte diesen Befund darauf zurückführen wollen, daß in diesen Fällen meist keine Nachbestrahlung vorgenommen wurde. Denn alle drei Patientinnen, die trotz nicht infiltrierendem Tumor 5 Jahre nach der Operation nicht mehr am Leben waren, haben keine Nachbestrahlung erfahren. Die Patientinnen aber, die bei nur auf das Endometrium beschränktem Karzinom nachbestrahlt wurden, überlebten die 5 Jahre im Anschluß an ihre

Operation ausnahmslos.

Weil auf Grund der geringen Fallzahl dieses Teilkontingents statistisch gesicherte Aussagen nicht möglich sind, erscheint es ungerechtfertigt, entgegen dem üblichen Vorgehen (51,81) eine Nachbestrahlung auch bei nicht das Myometrium infiltrierendem Karzinom zu fordern. Dieses Vorgehen wird von Lindgren in einer älteren Arbeit vorgeschlagen (60).

Unter den drei Patientinnen, die trotz auf das Endometrium beschränktem Krebs keine 5 Jahre im Anschluß an ihre Operation überlebten, findet sich zweimal eine Auffälligkeit des Operationssitus in Form von Verwachsungen, die allein schon als prognostisch ungünstig zu bewerten ist (Tab. 10).

In Anbetracht dessen dürfte die etwas schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate, die sich am vorgestellten Krankengut bei auf das Endometrium beschränktem Karzinom gegenüber dem oberflächlich infiltrierenden Karzinom ergibt (Abb. 23), wohl nicht der unterlassenen Nachbestrahlung anzulasten sein. Es bleibt offen, ob und welche im Merkmalskatalog nicht erfaßten Parameter hier im Sinne von Störgrößen einwirkten.

4.2.3 Infiltrationstiefe und aus ihr abgeleitete Faktoren

Die Infiltrationstiefe und die von ihr abgeleiteten Faktoren (Faktor I=Infiltrationstiefe/Dicke des Myometrium; Faktor II=Infiltrationstiefe/Sondenlänge) haben in den angegebenen Klassifikationen jeweils mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1% direkten Einfluß auf die Überlebensrate, Faktor I zusätzlich eine gewisse Relevanz für das prognostisch bedeutsame Ausmaß der Entzündung: Tiefe Infiltration durch den Tumor ist mit nur spärlicher entzündlicher Reaktion verbunden, diese wiederum mit einer schlechten Prognose.

Während die Berechnung von Faktor I gegenüber der Kenntnis der Infiltrationstiefe hinsichtlich der Aussagekraft für die Prognose keinen Vorteil bietet, läßt sich aus Faktor II eine einfache und handliche Regel ableiten:

Ist die Infiltrationstiefe (in mm) kleiner als die Sondenlänge (in cm), so ist die Prognose gut (etwa 90% 5-J-Ü); (vgl. Abb. 33).

Dies dürfte mit dem sprunghaften Anstieg der Fernmetastasenfrequenz zu erklären sein, der eintritt, wenn Faktor II Werte über 100 annimmt.

4.2.4 Uterusgröße

Fernmetastasen, deren Häufigkeit von der Reife des Tumors, seiner Infiltrationstiefe und seinem Einbrechen in Lymphgefäße abhängt (Abb. 37), zeigen eine gesteigerte Inzidenz bei Patientinnen mit kleinem Uterus. Diese haben dementsprechend eine insgesamt schlechte 5-Jahres-Überlebensrate (Tab. 9b), denn, wenn eine Fernmetastase vorliegt, ist die Prognose infaust.

- Auch lokale Rezidive kommen bei Patientinnen mit kleinem Uterus vermehrt vor. Auch sie sind mit einer schlechten Prognose verbunden.

Möglicherweise wird der kleine Uterus mit seiner dünnen Muskelwand schnell hochgradig vom Karzinom infiltriert. Dadurch könnte es schnell zu einer lymphogenen Tumorzellaussaat und zu Fernmetastasen kommen.

Eine häufige ausgeprägte Wandinfiltration durch den Krebs (also ein hoher Wert von Faktor I und besonders auch von Faktor II) könnte auch das erhöhte Rezidivrisiko der Patientin mit kleinem Uterus erklären, denn die Quote lokaler Rezidive nimmt mit dem Ausmaß der Tumordinfiltration zu.

Offensichtlich ist der Infiltrationstiefe des Karzinoms eine höhere prognostische Bedeutung beizumessen, als der reinen Tumormasse, die von Gusberg in großen Uteri als besonders groß angenommen wird.

4.2.5 Stadieneinteilung - Befall der Zervix

In ihrem Einfluß auf die Häufigkeit von Lymphgefäßeinbrüchen, die auch für das Auftreten von Rezidiven von Bedeutung sind, und Fernmetastasen, liegt, trotz einem hier statistisch nicht zu sichernden direkten Effekt, die prognostische Relevanz der klinischen Stadieneinteilung. Der Befall der Zervix, mit ihren vom Korpus des Uterus abweichenden Lymphabflußwegen und

der damit verbundenen erhöhten Metastasenfrequenz (43,55,64, 73,82) ist hierbei der entscheidende, die Überlebensaussicht reduzierende Faktor. Das zeigt sich auch an der, im Gegensatz zur klinischen Stadieneinteilung postoperativ am Präparat bestimmten Lokalisation des Resttumors: Schlechte Prognose bei infiltrierter Zervix.

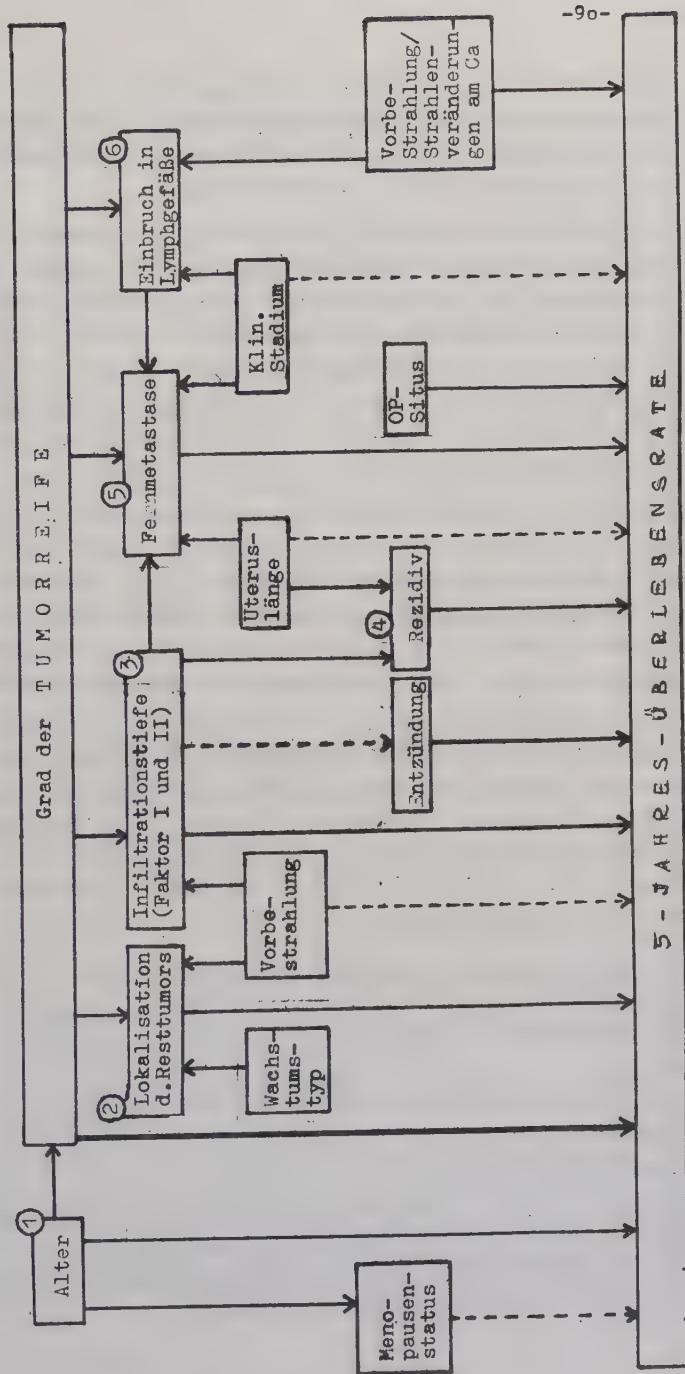
4.2 6 "Wirkungsketten"

Zusammenfassend lassen sich die Abhängigkeiten prognostisch wichtiger Faktoren an Hand der Abbildung 37 in Form von "Wirkungsketten" kurz darstellen:

- 1) Das Alter beeinflusst die Tumorreife, junge Patientinnen haben vermehrt hochdifferenzierte Krebse, reife Karzinome haben eine gute Prognose, die 5-Jahres-Überlebensrate junger Patientinnen ist hoch.
Alte Patientinnen haben dagegen häufig unreife Tumoren, undifferenzierte Karzinome haben eine schlechte Prognose, die niedrigere Überlebensquote der älteren Patientin dürfte auch darauf zurückzuführen sein.
- 2) Reife Krebse und exophytäres Tumorstadium sind häufig mit geringer Tumorausdehnung verknüpft: gute Prognose.
Gleichsinnig wirkt zudem eine durchgeführte Vorbestrahlung. Unreife Karzinome und vorwiegend endophytäres Wachstum sind gehäuft mit einer weiten Ausdehnung des Tumors (Zervixbefall, Wachstum außerhalb des Uterus) verbunden: schlechte Prognose.
- 3) Ein reifer Krebs infiltriert das Myometrium meist geringer, Faktor I und II nehmen niedrige Werte an, die Entzündung ist ausgeprägt: gute Prognose.
Der unreife Tumor penetriert das Myometrium in höherem Maße, Faktor I und II erreichen hohe Werte, die Entzündung ist spärlich: schlechte Prognose.
- 4) Patientinnen mit großem Uterus und geringer Tumordinfiltration (Faktor I und II niedrig), die wiederum bei reifen Karzinomen häufig ist, haben ein geringes Risiko, ein Lo-

Abb.32 Abhängigkeiten prognostisch bedeutsamer Parameter

— = statistisch gesicherte Abhängigkeit
 - - - = wahrscheinliche oder in der Literatur bestätigte Abhängigkeit, die am vorliegenden Material statistisch nicht abgesichert werden kann



kalrezidiv zu entwickeln: gute Prognose.

Kleiner Uterus und ausgeprägte Myometriuminfiltration bei unreifen Krebsen (Faktor I und II hoch) prädisponieren zu lokalen Rezidiven: schlechte Prognose.

- 5) Reifes Karzinom, geringe Infiltration des Myometrium, klinisches Stadium I, großer Uterus und fehlender Lymphgefäßeinbruch des Tumors sind mit geringer Fernmetastasenfrequenz verbunden: gute Prognose.

Unreife Tumoren mit ausgeprägter Wandinfiltration, klinisches Stadium II, kleiner Uterus und Karzinomeinbruch in das Lymphsystem wirken gleichsinnig auf eine Erhöhung der Fernmetastasenfrequenz: schlechte Prognose.

- 6) Ausgeprägte Strahlenveränderungen am Karzinom, ein reifer Tumor und klinisches Stadium I gehen mit einer geringen Häufigkeit einer Lymphangiose einher: gute Prognose.
Unreife Karzinome ohne ausgeprägte Veränderungen durch die Vorbestrahlung und klinisches Stadium II prädisponieren zum Lymphgefäßeinbruch des Tumors: schlechte Prognose.

Diese "Wirkungsketten" dürfen nicht im Sinn einer Kausalkette mißverstanden werden. Sie sollen lediglich illustrieren, welche Zusammenhänge der einzelnen prognostisch relevanten Faktoren auf Grund der gefundenen statistischen Häufungen als wahrscheinlich angesehen werden dürfen.

5.0 Zusammenfassung

Der Arbeit liegen die Daten der 216 zwischen dem 1.1.1970 und dem 31.12.1977 operativ an der I. Universitätsfrauenklinik München behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom zugrunde.

Die Therapie bestand in der Regel aus einer abdominalen Exstirpation des Uterus mit beiden Adnexen in Anschluß an eine Radiumvorbestrahlung.

Bei Nachweis einer tiefen Myometriuminfiltration im Operationspräparat wurde eine Nachbestrahlung durchgeführt.

Das Operationspräparat wurde nach einem einheitlichen Verfahren aufgearbeitet und histologisch beurteilt.

Die Daten der Patientinnen wurden gesammelt, hinsichtlich der klinischen Verlaufsbeobachtung komplettiert und mit Hilfe einer Datenverarbeitungsanlage statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Die Patientinnen entsprechen bezüglich Alter, Gewicht, Begleiterkrankungen, Menopausen- und Menarchenalter, sowie Parität den im Schrifttum geläufigen Angaben.

Dagegen werden im Operationspräparat Myome (42,1%) und eine Adenomyosis (85,2%) häufiger gefunden.

In 15,7% der Operationspräparate ist kein Karzinom mehr nachweisbar.

Unter den nachweisbaren Krebsen sind 45,1% hochdifferenziert, 20,3% wenig differenziert und 11% undifferenziert. Ferner finden sich 19,2% Adenocarcinome und 4,4% adenosquämöse Karzinome. Obwohl der statistische Beweis nicht zu führen ist, darf eine Zunahme undifferenzierter Formen mit steigendem Lebensalter angenommen werden.

In 15,3% der Präparate bleibt der Resttumor in seinem Wachstum auf das Endometrium beschränkt, in 56,4% infiltriert er das Myometrium, in 5,1% ist die Zervix befallen und bei 9,3% der Patientinnen ist ein Karzinomwachstum außerhalb des Uterus festzustellen.

Das Ausmaß der Myometriuminfiltration und die von ihr abgeleiteten Faktoren (Faktor I=Infiltrationstiefe/größte Breite des Myometrium; Faktor II=Infiltrationstiefe/Sondenlänge) werden dargestellt.

Alle Parameter, die die Tumorausdehnung beschreiben (Lokalisation des Resttumors, Infiltrationstiefe, Faktor I + II) sind signifikant von der Tumorreife abhängig:

Reife Krebse wachsen weniger ausgedehnt und geringer infiltrierend, als unreife.

Unter vorbestrahlten Patientinnen finden sich häufiger geringer ausgedehnte und oberflächlicher wachsende Karzinome.

Exophytäres Tumorwachstum ist häufig mit nicht wandinfiltrierenden Krebsen verknüpft; endophytäres Wachstum kommt bei Befall der Zervix oder Karzinombefall außerhalb des Uterus ausschließlich vor.

Ein Tumoreinbruch in das Lymphgefäßsystem wird durch Vorbestrahlung und ausgeprägte Strahlenveränderungen am Karzinom signifikant vermindert. Reife Krebse brechen seltener in Lymphgefäße ein, als unreife.

Tumorzelleinbrüche in Lymphgefäße kommen im klinischen Stadium II häufiger vor, als im Stadium I.

Lokale Rezidive und Fernmetastasen sind bei Patientinnen mit einer Uteruslänge unter 7 cm signifikant häufiger, als bei Frauen mit größerem Uterus.

Eine ausgeprägte Infiltration des Myometriums durch den Tumor prädisponiert zum Lokalrezidiv und zur Fernmetastase.

Ein Einfluß der Strahlentherapie auf die Frequenz lokaler Rezidive oder diejenige von Fernmetastasen ist nicht zu belegen. Für die Häufigkeit lokaler Rezidive sind Tumordifferenzierung und klinisches Stadium nicht von unmittelbarem Einfluß.

Dagegen sind Fernmetastasen bei unreifen Tumoren und im Stadium II signifikant häufiger.

Von den 216 behandelten Patientinnen sind 15,3% inzwischen verstorben.

Die globale 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 79,6%.

Die 5-Jahres-Überlebensquote nimmt in der Reihenfolge hochdifferenziertes Karzinom (88,9%) - wenig differenziertes Karzinom (85%) - Adenocarcinoid (73,3%) - adenosquames Karzinom (50%) - undifferenziertes Karzinom (33,3%) signifikant ab.

Ferner verschlechtern die folgenden Parameter die Prognose signifikant:

- Hohes Alter
- Auffälligkeiten des Operationssitus (Verwachsungen, Metastasenverdacht)
- Geringe oder nicht nachweisbare Strahlenveränderungen am Karzinom
- Ausgeprägte Myometriuminfiltration
- Hoher Wert von Faktor I (Infiltrationstiefe/Myometriumdicke)
- Hoher Wert von Faktor II (Infiltrationstiefe/Sondenlänge)
- Ausgedehnter Resttumor (Zervixbefall, Wachstum außerhalb des Uterus)

- Einbruch des Tumors in Lymphgefäße
- Spärliche Entzündung im Tumorbett
- Karzinommetastase im Ovar
- Lokalrezidiv
- Fernmetastase

Die Berechnung von Faktor I bietet gegenüber der Kenntnis der bloßen Infiltrationstiefe keine Vorteile.

Aus Faktor II läßt sich die folgende Regel für die Prognose ableiten:

Die Prognose ist gut, solange die Infiltrationstiefe in mm unter dem Wert der Sondenlänge in cm liegt; sie wird schlecht, wenn der Zahlenwert der Infiltrationstiefe in mm den Wert der Sondenlänge in cm übersteigt.

Von den dargestellten Merkmalen sind ohne Einfluß auf die Prognose:

- Anzahl der Geburten und Fehlgeburten
- Das Menopausenalter
- Die Dauer der Geschlechtsreife
- Das Körpergewicht
- Die Sondenlänge des Uterus
- Die Radiumträger sowie Strahlendosis, Liegezeit und Strahlenbelastung von Blase und Rektum
- Die Uterusabmessungen (Länge, Breite, Höhe, Myometriumdicke)
- Das Vorliegen von Myomen, einer Adenomyosis oder von Polypen

Statistisch nicht abzusichern ist der Einfluß der folgenden Faktoren auf die Überlebensrate (5-Jahres-Überlebensquote in Klammern):

- Klinisches Stadium, Ia (79,7%), Ib (86,4%), II (66,7%)
- Menopause, Nein (90,5%), Ja (75,4%)
- Vorbestrahlung, durchgeführt (81,9%), nicht durchgeführt (70%)
- Uteruslänge, unter 7 cm (60%), 7-10 cm (80,8%), über 10 cm (83,3%)

Entgegen anderen Ansichten in der Literatur ist der große Uterus (zumindest beim hier beschriebenen Krankengut) mit einer besseren Prognose korreliert, als der kleine. Das widerspricht

der FIGO-Klassifikation.

Bei der Darstellung der Zusammenhänge zwischen den prognostisch bedeutsamen Faktoren erweist sich die herausragende Bedeutung der Tumordifferenzierung für die Prognose.

6.0

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) J.E. Anderson, H.D. Meltzer, J.E. Scarborough, R.R. Schmith, M. Turner; Adenocarcinoma of the Endometrium; Cancer, 18,8 (1965), p. 955-963
- (2) A.N. Arneson
An Evaluation of the Use of Radiation in the Treatment of Endometrial Cancer
Bull. New York Acad. Med., 29 (1953), p. 395-410
- (3) F.F. Bachmann
Das Adenokarzinom des Endometrium bei Frauen unter 40
Zentralbl. f. Gynäk., 95 (1973), p. 1729-1742
- (4) J. Bamforth
Carcinoma of the Body of the Uterus and its Relationship to Endometrial Hyperplasia
J. Obstet.Gynec. Brit.Emp., 63 (1956), p. 415-419
- (5) K.W. Barber, M.B. Dockerty, J.H. Pratt, A.B. Hunt
Prognosis in Endometrial Carcinoma by Modified Duke's Typing
Surg. Gynec. Obstet., 114 (1962), p. 155-162
- (6) W. Bickenbach, H. Lochmüller, G. Dirlich, G. Ruland, R. Thurmayr
Factor Analysis of Endometrial Carcinoma in Relation to Treatment
Obstet. Gynec., 29,5 (1967), p. 632-636
- (7) A. Blaustein
Pathology of the Female Genital Tract
Springer Verlag, New York, 1977, p. 292-294
- (8) R.C. Boronow
Carcinoma of the Corpus
Cancer of the Uterus and Ovary,
The University of Texas
M.B. Anderson Hospital and Tumor Institute
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1969, p. 35-61
- (9) D.L. Chamlian, H B. Taylor
Endometrial Hyperplasia in Young Women
Obstet.Gynec., 36,5 (1970), p. 659-666
- (10) W. Chanan
A Clinical and Pathological Study of Adenoacanthoma of the Uterine Body
J. Obstet.Gynec. Brit. Emp., 67 (1960), p. 287-293
- (11) D.Charles, E.T. Bell, J.A. Loraine, R.A. Harkness
Endometrial Carcinoma - Endocrinological and Clinocal Studies
Am.J. Obstet. Gynec., 91 (1965), p. 1050-1062

- (12) D. Charles
Endometrial Adenoacanthoma
Cancer, 18,6 (1965), p. 737-749
- (13) W.M. Christopherson, W.M. Mendez, F.E. Lundin, J.E. Parker
A Ten-Year Study of Endometrial Carcinoma in Louisville,
Kentucky
Cancer, 18,5 (1965), p. 554-558
- (14) J.A. Corscaden
The Background of Cancer of the Corpus
Am.J.Obstet.Gynec., 53 (1947), p. 419-427
- (15) G. Dallenbach-Hellweg
Das Karzinom des Endometrium und seine Vorstufen
Verh.d.Dtsch.Ges.f.Path., 48.Tag., (1964), p. 81-110
- (16) G. Dallenbach-Hellweg, W. Rom
Zur atypischen Hyperplasie des Tubenepithels bei Endome-
trium-Carcinom
Klin.Wschr., 48 (1970), p. 1426-1427
- (17) G. Dallenbach-Hellweg, H.J. Brähler
Über Histologie und Lokalisation der Uteruscarcinome mit
besonderer Berücksichtigung der drüsig-soliden Mischformen
Zeitschr.f.Krebsforsch., 64 (1970), p. 64-77
- (18) G. Dallenbach-Hellweg, W. Rom
Über proliferative Veränderungen des Tubenepithels beim
Endometrium-Carcinom (sogenannte atypische Hyperplasie)
Arch.Gynäk., 209 (1971), p. 396-410
- (19) E.W. Davis
Carcinoma of the Corpus Uteri
Am.J. Obstet.Gynec., 88 (1964), p. 163-170
- (20) L.Delclos, G.H. Fletcher
Malignant Tumours of the Endometrium: Evaluation of
Some Aspects of Radiotherapy
Cancer of the Uterus and Ovary
The University of Texas
M.B. Anderson Hospital and Tumor Institute
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1969, p. 62-72
- (21) Department of Medical and Public Affairs, The George
Washington University Medical Center, Washington D.C.
Population Reports
Supplement to Series A, Number 4, May 1977
- (22) E.Fauvet, B.Meyer-Venter, A. Majewski
Über die Behandlungsergebnisse beim Korpuskarzinom
Geburtsh.u.Frauenheilk., 28,1 (1968), p. 1-10
- (23) P. Feldweg
Beziehungen zwischen Histologie, Prognose und Therapie
des Genitalkarzinoms
Zt.f.Gynäkologie, 111 (1935), p. 1-25

- (24) L.N. Foster, R. Montgomery
Endometrial Carcinoma
Am.J.Clin.Path., 43,1 (1965), p. 26-38
- (25) G. Franz
Beurteilung von Behandlungsergebnissen beim Endometrium-
karzinom unter Berücksichtigung des Malignitätsindex
Krebsarzt, 20 (1965), p. 193-201
- (26) H.C. Frick, E. W. Munnell, R.M. Richart, A.P. Berger,
M.F. Lawry
Carcinoma of the Endometrium
Am.J. Obstet.Gynec., 115 (1973), p. 663
- (27) J.T. Giammalvo, K.Kaplan
The Incidence of Endometriosis Interna in 120 Cases of
Carcinoma of the Endometrium
Am.J.Obstet.Gynec., 75 (1958), p. 161-166
- (28) R.R. Greene, J.W. Roddick, M. Milligan
Estrogens, Endometrial Hyperplasia and Endometrial Car-
cinoma
Ann.R.Y.Sci., 75 (1958), p. 586-600
- (29) S.M.Greenwood
The Relation of Adenomyosis Uteri to Coexistent Endome-
trial Carcinoma
Obstet.Gynec., 48 (1976), p. 68-72
- (30) F.O. Grube, E. Strobel
Beobachtungen bei 600 Endometriumcarcinomen
Arch.Gynäk., 211 (1971), p. 558-573
- (31) S.B. Gusberg
Precursors of Corpus Carcinoma Estrogens and
Adenomatous Hyperplasia
Am.J.Obstet.Gynec., 54 (1947), p. 905-927
- (32) S.B. Gusberg
Adenomatous Hyperplasia as a Precursor of Corpus Cancer
Ber.ü.d.ges.Gynäk.u.Geburtsh., 56 (1955), p. 161
- (33) S.B. Gusberg, H.C.Jones, H.M.M.Tovell
Selection of Treatment for Corpus Cancer
Am.J.Obstet.Gynec., 80 (1960), p. 374-379
- (34) S.B.Gusberg, A.L.Kaplan
Precursors of Corpus Cancer
Am.J.Obstet. Gynec., 87 (1963), p. 662-678
- (35) S.B. Gusberg, D. Yannopoulos
Therapeutic Decisions in Corpus Cancer
Am.J.Obstet.Gynec., 88,2 (1964), p. 157-161
- (36) S.B. Gusberg
The Problem of Staging Endometrial Cancer
Obstet.Gynec., 28,3 (1966), p. 305-308
- (37) S.B. Gusberg
An Approach to the Control of Carcinoma of the Endometrium
American Cancer Society, 1973, p. 1-7

- (38) S.B. Gusberg
The Dysfunctional and the Neoplastic: Clinical Investigation in the Service of Patient Care in Endometrial Cancer
Am.J.Obstet.Gynec., 116 (1973), p. 175-183
- (39) S.B. Gusberg
The Individual at High Risk for Endometrial Carcinoma
Am.J.Obstet.Gynec., 126,5 (1976), p. 535-543
- (40) K.V. Hall
Irregular Hyperplasia of the Endometrium
Acta Obstet.Gynec.Scandinav., 36 (1957), p. 306-323
- (41) E.Henriksen, T. Murrieta
Adenocarcinoma of the Corpus Uteri
West.J.Surg.Obstet.Gynec., 58 (1950), p. 331-343
- (42) G. Herxheimer
Über heterologe Cancroide
Beitr.path.Anat., 41 (1907), p. 348
- (43) H.D. Homesley, R.C. Boronow, J.L. Lewis
Stage II Endometrial Adenocarcinoma
Obstet.Gynec. 49 (1977), p. 604-608
- (44) H. Husslein, H. Stöger
Zur Klinik des Korpuserkarzinoms
Fortschr.d.Med., 92,5 (1974), p. 171-174
- (45) C.T. Javert, R.G. Douglas
Treatment of Endometrial Adenocarcinoma
Am.J.Roentgenol., 75 (1956), p. 508-514
- (46) G.T. Javert
Prognosis of Endometrial Cancer
Obstet.Gynec., 12 (1958), p. 556-562
- (47) R.V. Johnson, J.W. Roddick
Incidence of Adenomyosis in Patients with Endometrial Adenocarcinoma
Am.J.Obstet.Gynec., 81 (1961), p. 268-271
- (48) C.G. Julian, N.H. Daikoku, A. Gillespie
Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma of the Uterus
Am.J. Obstet.Gynec., 128 (1977), p. 106-116
- (49) O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomson, J.Zander
Gynäkologie und Geburtshilfe, Band I, p. 786
Thieme Verlag, Stuttgart 1965
- (50) H.Kamniker
Der morphologische Reifegrad des Uteruskarzinoms und seine Bedeutung für die operative Behandlung
Zentralbl. f.Gynäk., 8 (1932), p. 457-461
- (51) D. Keller, R.L. Kempson, G. Levine, C. McLennan
Management of the Patient with Early Endometrial Carcinoma
Cancer, 33 (1974), p. 1108-1113

- (52) R.L. Kempson, G.E. Pokorny
Adenocarcinoma of the Endometrium in Women Aged Forty and Younger
Cancer, 21,4 (1968), p. 650-662
- (53) F. Koch
Sammelstatistik über die Behandlungserfolge beim Korpuskarzinom aus den deutschen Kliniken. Ein Bericht über 8187 Fälle
Zentralbl.f.Gynäk., 27 (1954), p. 1048-1051
- (54) H.L. Kottmeier
Carcinoma of the Corpus Uteri: Diagnosis and Therapy
Am.J.Obstet.Gynec., 78,5 (1959), p. 1127-1139
- (55) H.L. Kottmeier
Individualization of Therapy in Carcinoma of the Corpus Cancer of the Uterus and Ovary
The University of Texas
M.B. Anderson Hospital and Tumor Institute
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1969 p. 103-108
- (56) H.L.Kottmeier, P. Kolstad (FIGO)
Annual Reports on the Results of Treatment in Carcinoma of the Uterus, Vagina, and Ovary
Radiumhemmet, S-10401 Stockholm, Schweden, 1976
- (57) G.C. Lewis, R. Mortel, N.H. Slack
Endometrial Cancer
Cancer, 39 (1977), p. 959-966
- (58) T. Lianfrani
Endometrial Carcinoma After Bilateral Oophorectomy
Am. J.Obstet.Gynec., 69,1 (1955), p. 64-72
- (59) G.C. Liggins, S. Way
A Comparison of the Prognosis of Adenoacanthoma and Adenocarcinoma of the Corpus Uteri
J.Obstet.Gynec.Brit. Emp., 67 (1960), p. 294-296
- (60) L.Lindgren
The Prognosis of Carcinoma of the Endometrium in its Different Stages Treated by Surgery Combined with Post-operative Radiotherapy
Acta Obstet.Gynec. Scandinav., 36 (1957), p. 426-438
- (61) W.S. Lindsay
Variations in the Prognosis of Endometrial Carcinoma as Indicated by the Histological Structure
Surg.Gynec.Obstet., 44 (1927), p. 646-657
- (62) O. Linz
Klinische Untersuchungs- und Behandlungsergebnisse bei Korpuskarzinomen
Zentralbl.f.Gynäk., 33,38 (1966), p. 1282-1293
- (63) C.T. Liu
A Study of Endometrial Adenocarcinoma with Emphasis on Morphologically Variant Types
Am.J.Clin.Path., 57 (1972), p. 562-573

- (64) W. Liu, J.V. Meigs
Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy
Am.J.Obstet.Gynec., 69 (1955), p. 1-32
- (65) H. Lochmüller
Das Korpuserkarzinom
Dtsch.Ärztebl., 45 (1972), p. 2946-2949
- (66) H. Lochmüller
Das Endometriumkarzinom als chronische Erkrankung
Wachholz Verlag, Nürnberg, 1978
- (67) K.J. Lohe, J. Baltzer, J. Zander
Histologische Diagnose und individuelle Krebsbehandlung
in der Gynäkologie
Münch.med. Wschr., 118,43 (1976), p. 1373-1378
- (68) W.E. Lucas
Causal Relationship Between Endocrine-metabolic Variables
in Patients with Endometrial Carcinoma
Obstet.Gynec.Surg., 29 (1974), p. 507-528
- (69) M.H. Lutz, P.B. Underwood, A. Kreutner, M.C. Miller
Endometrial Carcinoma: A New Method of Classification
of Therapeutic and Prognostic Significance
Gynec.Oncolog., 6, (1978), p. 83-94
- (70) A.E. Mahle
The Morphological Histology of Adenocarcinoma of the Body
of the Uterus in Relation to Longevity
Surg.Gynec.Obstet., 36 (1923), p. 385-394
- (71) G.D. Malkasian
Carcinoma of the Endometrium: Effect of Stage and Grade
on Survival
Cancer, 41 (1978), p. 996-1001
- (72) M. Matuschka
Unsere histologische Technik zur Aufarbeitung von Kon-
isationen, ganzen Uteri und Uteri mit anhängenden Para-
metrien
Geburtsh.u.Frauenheilk., 26 (1966), p. 202
- (73) J. McLean Morris, M.E. Wade, E.I. Kohorn
The Value of Preoperative Irradiation in Carcinoma
of the Corpus
Cancer of the Uterus and Ovary
The University of Texas
M.B. Anderson Hospital and Tumor Institute
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1969; p. 95-101
- (74) H.-D. Methfessel
Ergebnisse bei der Behandlung des Korpuserkarzinoms
1952-1957
Zentralbl.f.Gynäk., 30,42 (1963)
- (75) S.W. Moore, H.T. Enterline
Significance of Proliferative Epithelial Lesions of
the Uterine Tube
Obstet.Gynec., 42 (1975), p. 385-390

- (76) C.P. Morrow, P.J. Di Saia, D.E. Townsend
The Role of Postoperative Irradiation in the Management
of Stage I Adenocarcinoma of the Endometrium
Am.J. Roentgenol., 127 (1976), p. 325-329
- (77) W.A. Nahhas, C.J. Lund, J.H. Rudolph
Carcinoma of the Corpus Uteri
Obstet.Gynec., 38,4 (1971), p. 564-569
- (78) J.F. Nolan, M.E. Dorrough, J.H. Anson
The Value of Preoperative Radiotherapy in Stage I
Am.J. Obstet.Gynec., 98,5 (1967), p. 663-671
- (79) E.R. Novak
Relationship of Endometrial Hyperplasia and Adenocarcinoma
of the Uterine Fundus
J.A.M.A., 154 (1954), p. 217-220
- (80) E.R. Novak, W.B. Nalley
Uterine Adenoacanthoma
Obstet.Gynec., 9,4 (1957), p. 396-402
- (81) M. Onsrud, P. Kolstad, T. Normann
Postoperative External Pelvic Irradiation in Carcinoma
of the Corpus Stage I
Gynec.Oncolog. 4 (1976), p. 222-231
- (82) R.C. Park, W.E. Pati, W.M. Petty, E.A. Zimmermann
Treatment of Adenocarcinoma of the Endometrium
Gynec.Oncolog., 2 (1974), p. 60-68
- (83) L. Parsons, F. Cesare
Wertheim Hysterectomy in the Treatment of Endometrial
Carcinoma
Surg.Gynec.Obstet., 108 (1959), p. 582-590
- (84) T.C. Peightal, D.B. Crawford
Treatment of Endometrial Carcinoma
Obstet.Gynec., 5,4 (1955), p. 438-444
- (85) J.H. Randall, W.B. Goddard
A Study of 531 Cases of Endometrial Carcinoma
Surg.Gynec.Obstet., 105 (1956), p. 221-226
- (86) E.C. Renning, C.T. Javert
Analysis of a Series of Cases of Carcinoma of the Endome-
trium Treated by Radium and Operation
Am.J.Obstet. Gynec. 88 (1964), p. 171-176
- (87) O.M. Salazar, E.W. DePapp, T.A. Bonfiglio, M.L. Feldstein
P. Rubin, J.H. Rudolph
Adenosquamous Carcinoma of the Endometrium
Cancer, 40 (1977), p. 119-130
- (88) L.C. Scheffey, W.J. Tnadium, D.M. Farell, G.A. Bahn
Controversal Factors in the Management of Fundal Carcinoma
Am.J.Obstet.Gynec., 52,4 (1946), p. 529-539
- (89) A.E. Schindler, F. Gläser
Untersuchungen zur Korpuskarzinom-Genese
Geburtsh.u.Frauenheilk., 34 (1974), p. 186-194

- (90) H.E. Schmitz, C.J. Smith, C.J. Gajewski
The Effect of Preoperative Radiation of Adenocarcinoma
of the Endometrium
Am.J.Obstet.Gynec., 64,5 (1952), p.952-969
- (91) H.E. Schmitz, C.J. Smith, W.C. Fetherston
Effects of Preoperative Irradiation on Adenocarcinoma
of the Uterus
Am.J.Obstet.Gynec., 78,5 (1959), p. 1048-1054
- (92) G.Scholtes, J. Hunde
Neuere Beobachtungen bei Korpus-(Endometrium)Carcinomen
Arch.Gynäk., 212 (1972), p. 308-322
- (93) Selbmann
SAVOD-Q Benutzerhandbuch
Technischer Bericht Nr. 3, ISB München, (1976)
- (94) R.F. Shapiro, S.S. Kurohara, F.W. George
Clinical Decisions in the Management of Stage I Endometrial
Carcinoma
Am.J.Roentgen.Radiumth.Nicl. Med., 117 (1973), p. 623-631
- (95) S.G.Silberberg, E.L. Makowski, W.D. Roche
Endometrial Carcinoma in Women Under 40 Years of Age
Cancer, 39 (1977), p. 592
- (96) R.W.Stander, A.Arbor
Vaginal Metastases Following Treatment of Endometrial
Carcinoma
Am.J. Obstet.Gynec., 71,4 (1956), p. 776
- (97) Won K.Tak, D.J. Marchant, J.E. Munzenrieder, B.Anderson
Preoperative Irradiation for Carcinoma of the Endometrium:
Indications and Results
Gynec.Oncolog., 5 (1977), p. 18-26
- (98) G.Tatra, E. Jahoda, W. Feigl
Endometriumkarzinom: Häufigkeit, Prognose und Ausbreitung
in Korrelation zum histologischen Differenzierungsgrad
Zentralbl.Gynäk., 94 (1972), p. 1351-1360
- (99) H.C. Taylor, W. F. Becker
Carcinoma of the Corpus Uteri
Surg.Gynec.Obstet., 84 (1947), p. 129-139
- (100) H.A. Thiede, C.J. Lund
Prognostic Factors in Endometrial Adenocarcinoma
Obstet.Gynec., 20,2 (1962), p. 149-155
- (101) S.Trotnow, H.K. Pauli
Zur Epidemiologie des Korpuskarzinoms
Arch.Gynäk., 213 (1972), p. 119-126
- (102) D.N.Tweeddale, L.S. Karly, E.S. Goodsitt
Endometrial Adenoacanthoma
Obstet.Gynec., 23 (1964), p. 611-618
- (103) G.H.Twombly, W.E. Jakobowitz
Carcinoma of the Endometrium
M.Y. State J.Med., 62 (1962), p. 2194-2199

- (104) M.E.Wade, E.I. Kohorn, J. McLeanMorris
Adenocarcinoma of the Endometrium
Am.J.Obstet.Gynec., 99,6 (1967), p. 869-876
- (105) G.W.Waterman, S.I. Raphael, W.Moskovsky
Carcinoma of the Uterine Corpus
Am.J.Obstet.Gynec., 64,5 (1952), p. 1073-1081
- (106) S.Way
Vaginal Metastases of Carcinoma of the Body of the Uterus
J.Obstet.Gynec.Brit.Emp., 58 (1951), p. 558-572
- (107) E.Weber
Beitrag zur Klinik des Corpuscarcinoms
Gynaecologia, 151 (1961), p. 232-239
- (108) J.P.Wolff, E.Goldfarb, C.Rumeau.Rouquette, G.Breart
The Value of Hysterogram for the Prognosis of the
Endometrial Cancer
Gynec.Oncolog., 3 (1975), p. 103-107
- (109) E.L. Wynder, G.C. Escher, N. Mantel
An Epidemiological Investigation of Cancer of the Endo-
metrium
Cancer, 19,4 (1966), p. 489-520

Herrn Privatdozent Dr. J. Baltzer danke ich für die Überlassung des Themas und die umfassende, engagierte Unterstützung, die er meiner Arbeit jederzeit angedeihen ließ

Herrn Privatdozent Dr. Lohe sei für seine Hinweise und die Mithilfe bei der Durchmusterung der Präparate gedankt.

Für die statistische Beratung habe ich Herrn Dr. Köpcke und den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München (Vorstand: Professor Dr. K. Überla) zu danken.

Lebenslauf

Am 9.11.1953 wurde ich als einziges Kind des Versicherungs-
juristen Dr. Gotthold Scheer und dessen Frau Marianne,
geb. Giese, in Söcking geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule an der
Herrnstraße zu München, anschließend, bis zur Reife-
prüfung im Juni 1973 das Münchener Luitpoldgymnasium.
Nach 16 Monaten Dienst im Klinikum r.d. Isar nahm ich
zum Wintersemester 1974 das Medizinstudium an der
Ludwig-Maximilians-Universität München auf.

Im Sommer 1976 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab.

Im August 1977 bestand ich den ersten Abschnitt, im
Sommer 1979 den zweiten und im Oktober 1980 den dritten
Teil der Ärztlichen Prüfung.

Die Approbation erhielt ich im November 1980.

